

**UNTERSUCHUNGEN ZUR FRAGE DER
PERIPHEREN FREISETZUNG VON INSULIN
WÄHREND EINER MUSKELARBEIT MIT UND
OHNE GLUCOSEBELASTUNG**

Karl Gmeiner

—
1973
—

Aus der II. Medizinischen Klinik der
Universität München
Direktor: Professor Dr. E. Buchborn

UNTERSUCHUNGEN ZUR FRAGE DER PERIPHEREN FREI-
SETZUNG VON INSULIN WÄHREND EINER MUSKELARBEIT
MIT UND OHNE GLUCOSEBELASTUNG

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin verfaßt und einer Hohen Medizinischen
Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von

KARL GMEINER
aus Weiden

München 1973



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. P. Dieterle
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. E. Buchborn
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	20.11.1973

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. P. Dieterle, der mir nicht nur das Thema überließ, sondern mir während der gesamten Zeit der Arbeit mit Rat und Tat zur Seite stand.

Weiter danke ich Herrn H. J. Henner, der meine Arbeit durch seine technische Hilfestellung entscheidend unterstützte. Desgleichen danke ich Fräulein Veitl für ihre Mitwirkung bei der Bestimmung der Labormesswerte.

Besonderen Dank schulde ich Fräulein Ermler für die uneigennützigste Messung der Insulinwerte. Dankbar bin ich auch Fräulein Wengler für das langwierige Tippen der Arbeit.

INHALT

I. VORWORT	1
II. EINLEITUNG	2
III. DIE VERFAHREN	3
IV. DIE ERGEBNISSE	4
V. DISKUSSION	5
VI. ZUSAMMENFASSUNG	6
VII. LITERATURVERZEICHNIS	7
VIII. ANHANG	8
IX. DANKSAGUNG	9
X. FACHBEREICH	10
XI. AUTORISIERUNG	11
XII. MEINEN ELTERN	12
XIII. ANMERKUNGEN	13
XIV. VERGLEICH	14
XV. VERGLEICHENDE WERTUNG	15
XVI. VERGLEICHENDE WERTUNG	16
XVII. VERGLEICHENDE WERTUNG	17
XVIII. VERGLEICHENDE WERTUNG	18
XIX. VERGLEICHENDE WERTUNG	19
XX. VERGLEICHENDE WERTUNG	20
XXI. VERGLEICHENDE WERTUNG	21
XXII. VERGLEICHENDE WERTUNG	22
XXIII. VERGLEICHENDE WERTUNG	23
XXIV. VERGLEICHENDE WERTUNG	24
XXV. VERGLEICHENDE WERTUNG	25
XXVI. VERGLEICHENDE WERTUNG	26
XXVII. VERGLEICHENDE WERTUNG	27
XXVIII. VERGLEICHENDE WERTUNG	28
XXIX. VERGLEICHENDE WERTUNG	29
XXX. VERGLEICHENDE WERTUNG	30
XXXI. VERGLEICHENDE WERTUNG	31
XXXII. VERGLEICHENDE WERTUNG	32
XXXIII. VERGLEICHENDE WERTUNG	33
XXXIV. VERGLEICHENDE WERTUNG	34
XXXV. VERGLEICHENDE WERTUNG	35
XXXVI. VERGLEICHENDE WERTUNG	36
XXXVII. VERGLEICHENDE WERTUNG	37
XXXVIII. VERGLEICHENDE WERTUNG	38
XXXIX. VERGLEICHENDE WERTUNG	39
XL. VERGLEICHENDE WERTUNG	40
XLI. VERGLEICHENDE WERTUNG	41
XLII. VERGLEICHENDE WERTUNG	42
XLIII. VERGLEICHENDE WERTUNG	43
XLIV. VERGLEICHENDE WERTUNG	44
XLV. VERGLEICHENDE WERTUNG	45
XLVI. VERGLEICHENDE WERTUNG	46
XLVII. VERGLEICHENDE WERTUNG	47
XLVIII. VERGLEICHENDE WERTUNG	48
XLIX. VERGLEICHENDE WERTUNG	49
L. VERGLEICHENDE WERTUNG	50
LI. VERGLEICHENDE WERTUNG	51
LII. VERGLEICHENDE WERTUNG	52
LIII. VERGLEICHENDE WERTUNG	53
LIV. VERGLEICHENDE WERTUNG	54
LV. VERGLEICHENDE WERTUNG	55
LVI. VERGLEICHENDE WERTUNG	56
LVII. VERGLEICHENDE WERTUNG	57
LVIII. VERGLEICHENDE WERTUNG	58
LIX. VERGLEICHENDE WERTUNG	59
LX. VERGLEICHENDE WERTUNG	60
LXI. VERGLEICHENDE WERTUNG	61
LXII. VERGLEICHENDE WERTUNG	62
LXIII. VERGLEICHENDE WERTUNG	63
LXIV. VERGLEICHENDE WERTUNG	64
LXV. VERGLEICHENDE WERTUNG	65
LXVI. VERGLEICHENDE WERTUNG	66
LXVII. VERGLEICHENDE WERTUNG	67
LXVIII. VERGLEICHENDE WERTUNG	68
LXIX. VERGLEICHENDE WERTUNG	69
LXX. VERGLEICHENDE WERTUNG	70
LXXI. VERGLEICHENDE WERTUNG	71
LXXII. VERGLEICHENDE WERTUNG	72
LXXIII. VERGLEICHENDE WERTUNG	73
LXXIV. VERGLEICHENDE WERTUNG	74
LXXV. VERGLEICHENDE WERTUNG	75
LXXVI. VERGLEICHENDE WERTUNG	76
LXXVII. VERGLEICHENDE WERTUNG	77
LXXVIII. VERGLEICHENDE WERTUNG	78
LXXIX. VERGLEICHENDE WERTUNG	79
LXXX. VERGLEICHENDE WERTUNG	80
LXXXI. VERGLEICHENDE WERTUNG	81
LXXXII. VERGLEICHENDE WERTUNG	82
LXXXIII. VERGLEICHENDE WERTUNG	83
LXXXIV. VERGLEICHENDE WERTUNG	84
LXXXV. VERGLEICHENDE WERTUNG	85
LXXXVI. VERGLEICHENDE WERTUNG	86
LXXXVII. VERGLEICHENDE WERTUNG	87
LXXXVIII. VERGLEICHENDE WERTUNG	88
LXXXIX. VERGLEICHENDE WERTUNG	89
LXXXX. VERGLEICHENDE WERTUNG	90
LXXXXI. VERGLEICHENDE WERTUNG	91
LXXXXII. VERGLEICHENDE WERTUNG	92
LXXXXIII. VERGLEICHENDE WERTUNG	93
LXXXXIV. VERGLEICHENDE WERTUNG	94
LXXXXV. VERGLEICHENDE WERTUNG	95
LXXXXVI. VERGLEICHENDE WERTUNG	96
LXXXXVII. VERGLEICHENDE WERTUNG	97
LXXXXVIII. VERGLEICHENDE WERTUNG	98
LXXXXIX. VERGLEICHENDE WERTUNG	99
LXXXXX. VERGLEICHENDE WERTUNG	100

GLIEDERUNG

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. VERSUCHSANORDNUNG UND METHODEN	5
1) Versuchsanordnung	5
2) Aufarbeitung des Blutes	9
3) Statistische Auswertung	9
4) Meßmethoden	10
a) Insulin	10
b) Glucose	11
c) Lactat	12
d) Glycerin	12
e) Fettsäuren	13
f) Durchblutungsmessung	13
g) Arbeit	16
III. ERGEBNISSE, TABELLEN UND ZEICHNUNGEN	18
1. Vorversuche	18
2. Arbeitsversuche mit Glucoseinfusion	22
3. Arbeitsversuche ohne Glucoseinfusion	45
4. Durchblutung	55
IV. DISKUSSION	58
V. ZUSAMMENFASSUNG	67
VI. LITERATURVERZEICHNIS	68

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ADP	=	Adenosindiphosphat
ATP	=	Adenosintriphosphat
G-6-P	=	Glucose-6-Phosphat
G-6-PDH	=	Glucose-6-Phosphatdehydrogenase
GK	=	Glycerokinase
HK	=	Hexokinase
IRI	=	immunoreaktives Insulin
LDH	=	Lactatdehydrogenase
NAD	=	Nicotinsäureamidadenindinucleotid
NADH	=	reduziertes Nicotinsäureamidadenin- dinucleotid
NADP	=	Nicotinsäureamidadenindinucleotid- phosphat
NADPH	=	reduziertes Nicotinsäureamidadenin- dinucleotidphosphat
NFS	=	nicht veresterte Fettsäuren
NSILA	=	nicht antikörperhemmbare insulin- ähnliche Aktivität
PEP	=	Phosphoenolpyruvat
PK	=	Pyruvatkinase

I. E I N L E I T U N G

Bekanntermaßen wird die Glucoseutilisation während einer Muskelarbeit im Vergleich zu Grundumsatzbedingungen gesteigert. Diese Tatsache wird seit langem in der Therapie des Diabetes mellitus ausgenützt. INGLE et al. (52, 53, 54), GOLDSTEIN et al. (39), DULIN et al. (30) und HELMREICH (45) objektivierten die erhöhte Glucoseutilisation am Tier, SANDERS und Mitarbeiter (88) sowie REICHARD et al. (85) wiesen sie auch am Menschen nach. Der Mechanismus dieser Stoffwechseleränderung ist bisher jedoch nicht definitiv geklärt. Insbesondere besteht Ungewißheit über die Rolle des körpereigenen Insulins.

Die anfängliche Hypothese von DILL et al. (28) sowie von ISSEKUTZ et al. (55), daß eine gesteigerte Insulinsekretion für die Kohlehydratutilisation verantwortlich sei, wurde durch die Versuche von INGLE et al. (54) und MOXNESS et al. (68) sowie DULIN (30) unhaltbar, welche am eviszerierten bzw. pankreatektomierten Tier zeigen konnten, daß Arbeit Hypoglykämie hervorrufen kann. COCHRAN (22) fand keine vermehrte Ausschüttung von pankreatischem Insulin während einer Muskelarbeit, es ergaben sich eher fallende Spiegel der Plasma IRI. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten NIKKILÄ und Mitarbeiter (70), SCHALCH (89), DEVLIN (25) sowie REINHEIMER (86) und HUNTER (50). Jedoch wurde nicht untersucht, ob Insulin in einem höheren Maß für die Zellen verfügbar ist. Zumindest scheint ein unmittelbarer Einfluß von pankreatischem Insulin ausgeschlossen.

Es bieten sich eine Reihe möglicher Mechanismen zur Erklärung des erhöhten Glucoseeinstroms während Muskelarbeit an:

Der Durchblutungsanstieg bei einer Muskelarbeit könnte die Kapillaroberfläche eröffnen und für einen erhöhten Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe verfügbar machen (KJELLMER) (58).

Weiterhin ist bekannt (RANDLE (77), MORGAN et al. (67), NEWSHOLME (69)), daß Muskelhypoxie den Membrantransport von Monosacchariden in Abwesenheit von Insulin steigern kann. Der damit verbundene Lactatanstieg führt ebenfalls zu einer gesteigerten Glucoseaufnahme in die Muskulatur, wie DIETERLE et al. (27) in vitro zeigen konnten. Die Annahme, daß möglicherweise ein humoraler Faktor, welcher im Arbeitsgebiet lokal in Plasma und Lymphe bei Arbeit abgegeben wird, für die Regulation der gesteigerten Substratversorgung der Arbeitsmuskulatur verantwortlich ist, wurde von GOLDSTEIN (39) bereits 1953 inauguriert. Der limitierende Schritt für den Metabolismus der arbeitenden Zelle ist die Zellmembranpassage. Insulin oder ein anderer humoraler Faktor könnten hier regulativ wirksam werden. GOLDSTEIN (36, 37, 38, 39) stützt sich bei der Annahme eines solchen Faktors auf folgende experimentelle Befunde am Tier: Reizung isolierter Muskelgruppen verursacht auch im Abflußgebiet ruhender Gewebe Hypoglykämie. Durch Kreuztransfusionen ist dieser Faktor, welcher höchst labil ist, übertragbar. Allerdings gelang es GOLDSTEIN nicht, diesen Faktor zu identifizieren, er glaubte ihn verschieden von Insulin. Gestützt wurden diese Befunde von R-CANDELA et al. (83), während andererseits die Bedeutung dieses Faktors von DULIN et al. (30) sowie SACKS (87) in Frage gestellt wurde. SANDERS, LEVINSON, ABELMAN und FREINKEL (88) fanden beim Menschen, daß die Glucoseaufnahme nur an einem Arbeitsbein, nicht jedoch am Ruhebein gesteigert ist. Bei ähnlichen Experimenten von BERGSTRÖM und HULTMAN (4) ergab sich eine totale Erschöpfung der Glykogenreserven der Muskulatur eines arbeitenden Beines, während das ruhende Bein einen normalen Glykogengehalt aufwies. In der folgenden Erholungsphase stieg der Glykogengehalt des Arbeitsbeines auf doppelt so hohe Werte wie der des Ruhebeines. Aus diesem Grund postulierte auch BERGSTRÖM einen Faktor, welcher lokal in der Muskulatur wirksam wird, und zwar sowohl während als auch nach einer Arbeit. Dies wurde um so mehr wahrscheinlich,

als SZABO (93) zeigen konnte, daß durch elektrische Reizung eines Muskels die Glucoseaufnahme selbst dann gesteigert bleibt, wenn die Durchblutung mittels extrakorporaler Perfusion konstant gehalten wird. Dasselbe ermittelte ARVILL (2) am elektrisch gereizten in vitro Präparat. Daraus wird klar, daß die Stoffwechseleffekte bei Muskelarbeit höchstens teilweise durch hämodynamische Faktoren vermittelt werden.

Unsere Arbeitshypothese eines von der arbeitenden Muskulatur freigesetzten insulinähnlichen Faktors zur Erklärung der vermehrten Glucoseaufnahme stützt sich auf die Untersuchungen von RASIO (78, 79), der bei Versuchen am narkotisierten Hund zeigen konnte, daß die Kapillarendothelzellen markiertes Insulin adsorbieren und es mit nicht markiertem Insulin austauschen bzw. es unter dem direkten Einfluß von Glucose freisetzen können. Er wies dies für das Gebiet des Kopfes und der Hinterpfote sowie für die Leber und den Intestinaltrakt des Hundes nach. Die Möglichkeit eines solchen Faktors wurde auch von COUTURIER (23) diskutiert: bei Untersuchungen am narkotisierten Hund kam es während einer Muskelarbeit zum 6fachen Anstieg der Glucoseaufnahme. Während die Werte von IRI in Plasma und Lymphe nach 30minütiger Arbeit unverändert blieben, kam es zum gleichen Zeitpunkt zu einem signifikanten Anstieg der NSILA in der Lymphe. Daraus wurde geschlossen, daß neben hämodynamischen Mechanismen hormonähnliche Faktoren für die gesteigerte Glucoseaufnahme verantwortlich sind, da NSILA bekanntlich die Permeabilität erhöht. Dies bedeutet aber nicht unbedingt, daß Insulin keine Rolle spielt. Der Hinweis für eine zumindest teilweise Insulinwirkung wird durch die Experimente von MOXNESS et al. (68) gegeben, die keine gesteigerte Glucoseaufnahme bei arbeitenden Hunden fanden, welche an schwerem Insulinmangel litten.

In der vorliegenden Arbeit sollte deshalb die Frage geprüft werden, ob Insulin peripher gespeichert und durch Muskelarbeit freigesetzt wird und damit eine Rolle bei dem bekannten erhöhten Glucoseeinstrom in die Muskulatur spielt.

Zu diesem Zweck maßen wir arterio-venöse Differenzen (a-v Diff.) einzelner Substrate unter besonderer Berücksichtigung von Insulin (immunoreaktives Insulin = IRI) unter Ruhe- und Arbeitsbedingungen.

II. V E R S U C H S A N O R D N U N G U N D M E T H O D E N

1) Versuchsanordnung

Untersucht wurden stoffwechselgesunde Männer, deren Daten aus Tabelle II zu entnehmen sind. Die letzte Nahrungsaufnahme erfolgte mehr als 12 Stunden vorher, und die Patienten wurden zum Untersuchungsraum gefahren. Alle Versuche wurden zwischen 8 und 10 Uhr vormittags ausgeführt.

Um über den Stoffwechsel der Muskulatur eine quantitative Aussage machen zu können, verwendeten wir das bei ZIERLER (99) und CHR. DIETERLE (26) beschriebene Unterarm-Modell, bei dem das untersuchte Gewebe zwischen einer Arterie und einer Vene liegt. Es lassen sich somit, falls die Durchblutung mit einbezogen wird, aus den Veränderungen der Stoffwechselmetaboliten quantitative Aussagen über ihren Umsatz machen.

Die Probanden wurden bequem gelagert und der zur Arbeit bestimmte Arm locker in einer U-Schiene fixiert. Dann erfolgte die Punktion der Arteria femoralis mittels einer doppelbläufigen Kanüle. Dabei setzten wir voraus, daß die Konzentrationen der Stoffwechselmetabolite im gesamten arteriellen System gleich sind und zogen deshalb aus technischen Gründen die Punktion der Art. femoralis der der Art. brachialis vor. Anschließend wurde eine Nadel retrograd in eine Unterarmvene eingeführt und ein Polyäthylenkatheter durch diese Nadel so weit vorgeschoben, daß er in eine tiefe, das Unterarmmuskelbett drainierende Vene zu liegen kam. Die richtige Lage des Katheters war dann gegeben, wenn die Spitze nicht mehr tastbar war. Während der gesamten Versuchsdauer hielten wir den Katheter durch eine Dauertropfinfusion mit 0,9 % NaCl-Lösung offen. Gleichzeitig wurde nun je ein arterieller und ein venöser Ruhewert gewonnen.

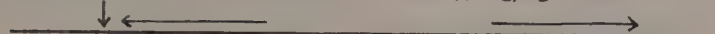
Am kontralateralen Arm erfolgte bei 9 Probanden über eine Cubitalvene die unter "Vorversuche" beschriebene Glucoseinfusion zur Erzielung eines erhöhten steady state für Glucose (Vorspritzen einer Initialdosis von 0,2 g Glucose/kg Körpergewicht als 50 % Lsg., anschließend Dauerinfusion von 0,36 g Glucose/kg x min.). Es wurde 60 min. lang bis zum Beginn der Arbeitsphase infundiert, wobei alle 15 min. streng simultan arteriell und venös je 10 ml Blut für Kontrollwerte abgenommen wurden. Unmittelbar nach Abnahme des 60 min. Wertes (letzter Kontrollwert vor der Arbeitsphase) begannen die Versuchspersonen mit einer definierten Arbeit an einem Handergometer, wobei ein Gummiball bei einem vorgegebenen Druck diskontinuierlich etwa 30mal pro Minute komprimiert werden mußte. Der Kompressionsdruck und die Anzahl der Aktionen wurden am Ergometer registriert. Nach 5 Minuten wurde noch während der Arbeit Blut abgenommen und dann die Arbeit eingestellt. In der nun folgenden Erholungsphase nahmen wir erneut 3mal in einem Abstand von 6 Minuten Blut zur Bestimmung der einzelnen Substrate ab.

Trotz eines neuen steady state für Glucose kam es erwartungsgemäß nach Glucosegabe zu keinem Gleichgewicht für Insulin (siehe später). Aus diesem Grund wurde bei 5 Personen die Muskelarbeit unter Grundumsatzbedingungen, also ohne Glucosegabe durchgeführt, um das basale Gleichgewicht der Insulinspiegel im Blut nicht zu stören. In diesen Fällen warteten wir 30 min. nach Legen der Katheter, bis die Muskelarbeit begonnen wurde, damit sich die erfahrungsgemäß durch Aufregung bedingten Stoffwechselveränderungen ausgleichen konnten. Im übrigen wurde analog verfahren.

Glucose

0,2 g/kg i.v.

Infusion Glucose 0,36 g/kg x min.



Punktion

Ruhe

Arbeit

Erholung

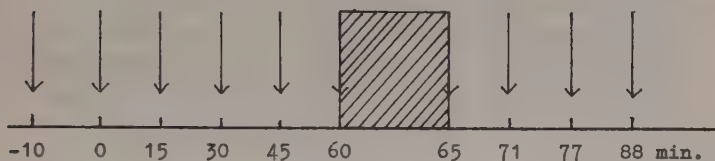


Abb. I

Zeitablauf der Arbeitsversuche mit Glucoseinfusion

Die Pfeile markieren die simultan aus Arterie und Vene entnommenen Blutproben.

Punktion von Arterie und Vene;

Entnahme des Ruhewertes;

Infusion am kontralateralen Arm;

Streng simultane Entnahme aus Arterie und Vene zu definierten Zeitpunkten (alle 15 min.);

Nach 60 min. unter fortlaufender Infusion definierte Arbeit über 5 min.;

Nach 5 min. erneute Entnahme von Blut, noch während der Arbeit;

Erholungsphase mit simultaner Entnahme, alle 6 min. (3mal);

Bestimmung: Insulin, Glucose, NFS, Glycerin, Lactat;

Durchblutungsmessung mittels Xenonmethode (siehe später).

Punktion

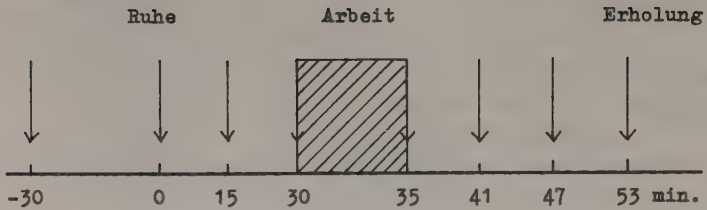


Abb. II

Zeitablauf der Arbeitsversuche ohne Glucoseinfusion

Punktion von Art. und Vene;

Entnahme des Ruhewertes;

30minutiges Intervall, dann Blutentnahme;

Arbeitsbeginn - von jetzt an siehe bei Abb.I

2) Aufarbeitung des Blutes

Bei jeder Probe wurden 10 ml arterielles und venöses Blut abgenommen, wobei die beiden ersten ml aus dem venösen Katheter verworfen wurden. Dies geschah, um Verdünnungseffekte zu vermeiden, da der Katheter, wie beschrieben, durch eine NaCl-Tropfinfusion offen gehalten wurde (durchschnittlicher Verbrauch ca. 200 ml). Der zur Messung von Glucose und Lactat bestimmte Anteil des Blutes wurde sofort nach Entnahme durch Einpipettieren in 4 % Perchlorsäure enteiweißt und die Proben in Eiswasser gekühlt. Die Messungen wurden jeweils am gleichen Tag durchgeführt.

Insulin, Fettsäuren und Glycerin wurden aus dem Serum bestimmt, welches durch sofortiges Zentrifugieren der Proben gewonnen wurde.

Soweit die Bestimmungen nicht am gleichen Tag erfolgen konnten, wurden die Seren tiefgefroren und in diesem Zustand bis zur Messung aufbewahrt.

3) Statistische Auswertung

Die statistischen Berechnungen erfolgten sämtlich mit dem Olivetti Tischcomputer P 101. Im einzelnen wurden ermittelt:

$\bar{x}$ = Mittelwert

S = Standardabweichung = $\frac{D^2}{n-1}$

(wobei D die Abweichung vom Mittelwert und n die Anzahl der Proben ist)

S^2 = Varianz = mittlere quadratische Abweichung = Streuung

S.E.M. = Standardabweichung des Mittelwertes

VK = Variationskoeffizient = $\frac{S}{\bar{x}} \times 100$

Die Signifikanzbereiche wurden mit Hilfe des t-Testes gemäß der Student-Verteilung ermittelt.

4) Meßmethoden

a) Insulin

Die Insulinbestimmung erfolgte radioimmunologisch nach dem von HALES und RANDLE (44) angegebenen Prinzip. Insulin läßt sich durch radioaktives Jod (J^{131}) markieren. Wenn man eine bestimmte Menge von Insulinantikörpern mit einer bestimmten Menge von markiertem Insulin versetzt, bildet sich im entsprechenden Verhältnis ein Komplex, welcher dissoziierbar ist. Zusatz von nichtmarkiertem Insulin (Meßprobe) kann markiertes Insulin aus dem Komplex verdrängen im Sinne einer Konkurrenzreaktion. Durch Zugabe eines zweiten unspezifisch präzipitierenden Antikörpers gegen Serumglobulin kann der Insulin-Insulinantikörperkomplex ausgefällt und im abfiltrierten Niederschlag gemessen werden. Die Verminderung von ausgefälltem radioaktivem Insulin gegenüber einem Leerwert ist also ein Maß für das zu bestimmende Insulin. Man spricht von radioimmunologisch bestimmbarem Insulin (IRI oder IMI). Verwendet wurde eine vom Radiochemical Centre Amersham, England, angegebene Methode, die sich nahe an die von HALES und RANDLE (44) beschriebene anlehnt, sog. Insulin Immunoassay Kit.

Beschreibung:

1. Herstellung des insulinbindenden Reagenz durch Zugabe von 8 ml deionisiertem Wasser zu einer Flasche des Reagenz. Eine ausreichende Zahl von Röhrchen für Null- und Standardwerte sowie für die Proben werden bereitgestellt.
2. Man gibt in jedes Glas 0,1 ml insulinhaltiger Lösung; zur Bestimmung der Nullwerte werden 0,1 ml des Puffers B_1 verwendet. Man kühlt 6 Stunden auf $2-4^{\circ} C$ ab.
3. Zugabe von 0,1 ml markierter insulinhaltiger Arbeitslösung. Mischen und Abkühlen für 18 Stunden.
4. Sammeln des Niederschlages durch Mikrofiltration unter Verwendung eines Membranfilters.

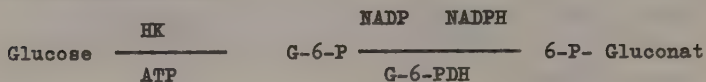
5. Bestimmung der Radioaktivität.
6. Auswertung: die Zählrate für jede Bestimmung wird als "counts/min." angegeben. Es werden die Mittelwerte für jede Serie unter Weglassung stark differierender Werte errechnet.
7. In einer Graphik werden aufgetragen: die Beträge des gebundenen markierten Insulins für Standard- und Nullwerte. Die Konzentrationen der Meßproben können dann direkt aus der Kurve abgelesen werden.
Die so ermittelten Seruminulinwerte liegen beim Nüchternen zwischen 10 und 25 $\mu\text{U/ml}$. Die untere Empfindlichkeitsgrenze der Methode wird verschieden angegeben: zwischen 10 und 5 $\mu\text{U/ml}$. Bei einem Serumspegel von 200 $\mu\text{U/ml}$ Insulin ist der VK = 6,55 %; bei einem Serumspegel von 50 $\mu\text{U/ml}$ Insulin ist der VK = 9,55 %. Bei einer Tagesbestimmung von normalen Serumwerten wurde der VK = 18,1 % ermittelt.

b) Glucose

Glucose wurde enzymatisch mittels der Hexokinase-Zwischenfermentreaktion bestimmt. Es kam eine Halbmikromethode zur Anwendung:

1 ml Vollblut wurde sofort nach der Entnahme mit 3 ml 4%iger Perchlorsäure enteiweißt und zentrifugiert. Der abgegossene Überstand wurde mit ca. 0,155 ml 5n KOH versetzt, mit NaHCO_3 auf pH 7 gebracht und zentrifugiert. Zur Messung wurden 0,5 ml Puffer und 0,05 ml Probe in eine Küvette pipettiert und in üblicher Weise gemessen. Alle Messungen wurden doppelt ausgeführt.

Die zur Glucosebestimmung ablaufenden Reaktionen sind streng spezifisch:

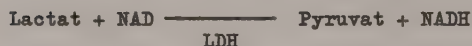


Normalwerte für die Methode: 60-110 mg/100 ml; Meßbereich 0-300 mg %. Die Fehlerbreite der Methode wurde überprüft und der VK = 1,0 % ermittelt.

c) Lactat

Lactat wurde enzymatisch in Anlehnung an die von HOHORST (47) angegebene Methode unter Verwendung der Boehringer Testpackung bestimmt. Die Testangaben wurden insofern variiert, als wir sie als Mikromethode ausführten.

Die zur Messung verwendete Reaktion lautet:



Normalwerte: 6-16 mg/100 ml. Der VK wurde zu 6,4 % ermittelt.

d) Glycerin

Die Glycerinbestimmung erfolgte enzymatisch nach KREUTZ (60). Dabei handelt es sich um drei hintereinandergeschaltete Reaktionen:



VK = 5,9 %.

e) Fettsäuren

Die Bestimmung der NFS erfolgte nach der von DUNCOMBE (29) angegebenen Methode. Dabei werden die NFS als Kupfersalze mit Chloroform extrahiert. Die Kupferseifen werden mit Diäthylaminocarbaminat in einen Kupferkomplex übergeführt und kolorimetrisch bestimmt.

Normalwerte: 300-700 $\mu\text{Val/l}$

VK = 2,7 %

f) Durchblutungsmessung

Die Durchblutungsmessung erfolgte nach den Angaben von LINDBJERG et al. (63). Dabei wird das Isotop Xenon 133 in den Bauch des Musculus brachioradialis injiziert, wobei die ausgestrahlte schwache Gamma-Strahlung als Indikator dient und mittels Scintillationszähler gemessen wird. Vorteil dieser Methode ist, daß der Musculus brachioradialis leicht abzugrenzen und an allen Bewegungen des Unterarmes beteiligt ist. Es erfolgt aber keine maximale Belastung des Muskels bei der von uns durchgeführten Arbeit (Öffnen und Schließen der Faust über einem Gummiball). Somit stimmen zwar die Werte für die Ruhedurchblutung mit denen anderer Autoren überein (LINDBJERG), wohingegen während Arbeit relativ geringere Werte resultieren.

Die Durchblutungsmessung erfolgte streng simultan mit den Blutabnahmen.

Die Berechnung geschieht nach folgender Gleichung:

$$Q_t = Q_0 \times e^{-kt}$$

Q_t = Xenonmenge zur Zeit t

Q_0 = Xenonmenge zur Zeit 0

k = Konstante

t = Zeit

Die Auswertung der vom Scintillationszähler registrierten Schwankungen geschieht graphisch. Es ergeben sich Geraden

mit negativer Steigung. Diese Steigung ist gegeben durch das Verhältnis:

$$\frac{d \times \log Q}{dt}$$

Bei $dt = 1 \text{ min.}$ ist:

$$\frac{d \times \log Q}{dt} = d \times \log Q = D$$

Q' ist die Änderung der Substanzmenge pro Zeiteinheit:

$$Q' = \frac{dQ}{dt}$$

Das Gesamtdurchflußvolumen sei F :

$$Q' \text{ ist gleich } F (C_a - C_v)$$

W sei das Gewicht des Muskels, dann gilt:

$$B = 100 \times \frac{F}{W}, \text{ wobei:}$$

$$B = \text{Muskeldurchblutung}$$

Da das injizierte Xenon bei einer Lungenpassage praktisch quantitativ ausgeschieden wird, kann man $C_a = 0$ setzen.

$$B = -100 \times \frac{Q'}{C_v \times W}$$

Das Verteilungsverhältnis des Xenons von Muskel zu Blut wurde empirisch ermittelt zu $= 0,70$

$$C_{\text{Blut}} = \frac{C_{\text{Muskel}}}{0,70}$$

$$\text{Eingesetzt: } B = -70 \times \frac{Q'}{C_M \times W}$$

$$C_M \times W = Q$$

$$\text{Folglich ist } B = -70 \times \frac{Q'}{Q}$$

Da $\ln(10) \times \log_{10}$ von $Q/dt = d \times \ln Q/dt = \frac{Q'}{Q}$, wird

$$B = -70 \times \ln(10) \times d \log_{10} \text{ von } Q/dt,$$

so daß als Endformel:

$$B = 161 \times D \text{ (ml/min. } \times 100 \text{ g)} \quad \text{resultiert.}$$

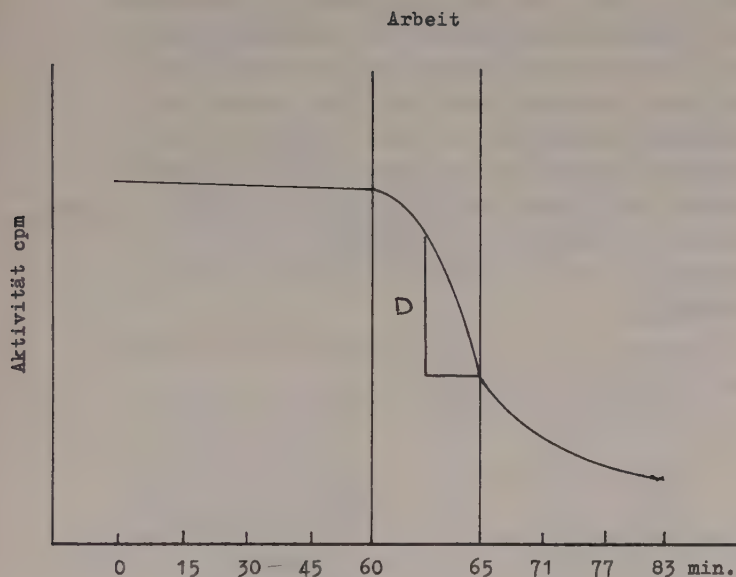


Abb. III

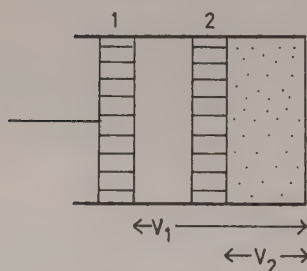
Abnahme der Aktivität (cpm) von Xenon 133 im
Musc. brachioradialis, dargestellt als Kurve.

Daraus können Ruhe- und Arbeitsdurchblung graphisch
bestimmt werden. Die benötigte Größe D ist einge-
tragen.

g) Arbeit

Die Probanden leisteten eine definierte Arbeit an einem selbstkonstruierten Handergometer, welches aus einem Gummiball, der mittels eines Schlauches mit einem Manometer verbunden war, bestand. Die Patienten wurden aufgefordert, die Faust kräftig über dem Gummiball zu schließen, bis durch Überwindung eines vorgegebenen Druckes von $0,25 \text{ kp/cm}^2$ eine Kontrolllampe als Signal zum Öffnen der Faust aufleuchtete. Gleichzeitig registrierte ein Zählwerk die Arbeitsaktionen. Durchschnittlich leisteten die Probanden 210 Aktionen in 5 Minuten (niedrigster Wert 111, höchster Wert 345 Aktionen).

Die Leistung, welche bei einer Arbeitsaktion vollzogen wird, ergibt sich wie folgt:



Arbeit bei einer einmaligen Kompression von Zustand 1 nach Zustand 2

1. bei isothermer Kompression

$$A_{12} = p_1 \times V_1 \ln \frac{p_2}{p_1}$$

$$(p \quad 715 \text{ Torr} = 0,95 \text{ bar} = 0,95 \times \frac{\text{N}}{\text{m}^2})$$

$$V_1 = \text{Volumen von Gummiball und Schlauch} = 130 \text{ ml}$$

$$\frac{p_2}{p_1} \text{ (geschätzt)} = 1,2 \quad \ln 1,2 = 0,1823$$

$$A_{12} = 0,95 \times 10^5 \frac{\text{N}}{\text{m}^2} \times 0,13 \times 10^{-3} \text{ m}^3 \times 0,1823$$

$$A_{12} = 2,26 \text{ Ws pro Hub}$$

2. bei adiabater und polytroper Kompression

$$A_{12} = \frac{p_1 \times V_1}{n-1} \times \left(\frac{p_2}{p_1} \right)^{\frac{n-1}{n}} - 1$$

$$n = K = \frac{c_p}{c_v} \quad \text{bei adiabater Kompression}$$

(K = 1,4 bei Luft)

$$\frac{p_2}{p_1} = \left(\frac{K-1}{K} \right)^{\frac{1}{K}} = 1,053$$

sonstige Werte wie oben ergibt:

$$A_{12} = \frac{0,95 \times 10^5 \times N}{0,4 \text{ m}^2} \times 0,053 \times 0,1 \times 10^{-3} \text{ m}^3 = 1,26 \text{ Ws}$$

pro Hub

3. In Wirklichkeit dürfte die Kompression zwischen der Isotherme (n = 1) und der Adiabate (n = 1,4) liegen, n = 1,2 dürfte realistisch sein.

$$A_{12} = \frac{p_1 \times V_1}{n-1} \times \frac{p_2}{p_1}^{\frac{n-1}{n}} - 1 = \frac{0,95 \times 10^5 \times N \times 0,13 \times 10^{-3} \text{ m}^3 \times 0,031}{0,2 \text{ m}^2}$$

$$A_{12} = 1,91 \text{ Ws pro Hub}$$

Daraus geht hervor, daß die Versuchspersonen im Durchschnitt 210 x 1,91 Ws in 5 min. = ca. 400 Ws/5min. leisteten. Dieser erhebliche Arbeitsbetrag wurde von den Probanden auch subjektiv so empfunden: am Arbeitsende war meist eine völlige Ermüdung des Unterarmes eingetreten.

III. ERGEBNISSE, TABELLEN UND ZEICHNUNGEN

1. Vorversuche

Falls unsere einleitend beschriebene Vorstellung richtig ist, daß Insulin oder ein insulinähnlicher Faktor an den Kapillarendothelzellen oder der Zellmembran gebunden und bei Arbeit wirksam wird, so muß unserem Denkmodell zufolge eine Erhöhung der Insulinspiegel im venösen Schenkel erfolgen. Es war zu erwarten, daß die Insulin-Schwankungen klein sind, etwa in der Größenordnung von wenigen $\mu\text{U/ml}$.

Wegen der relativ geringen Empfindlichkeit der Insulinbestimmungsmethode in den unteren Bereichen hoben wir die Insulinkonzentration im Blut durch Glucoseinfusion an. Dadurch war es möglich, auch geringe Schwankungen des Insulinspiegels - wie aus dem S-förmigen Verlauf der Bestimmungskurve verständlich wird - signifikant zu erfassen. Verwertbare Aussagen über a-v Differenzen sind nach ZIERLER (99) nur unter steady state Bedingungen möglich. Bei abfallenden arteriellen Spiegeln resultieren falsch niedrige, bei ansteigenden arteriellen Konzentrationen falsch hohe a-v Differenzen. Infolgedessen galt es, in Vorversuchen zu ermitteln, nach welcher Zeit einer Glucoseinfusion sich ein neues Gleichgewicht, das heißt konstante arterielle Blutzuckerspiegel einstellen.

Nach HEUCKENKAMP und ZÖLLNER (46) ist bei alleiniger Glucoseinfusion ein neues Gleichgewicht erst nach Stunden zu erwarten, deshalb erwies es sich als geeignet, modifiziert nach BURR (9) eine Initialdosis von 0,2 g Glucose/kg Körpergewicht als 50 % Lösung zu spritzen, um dann während der gesamten Versuchsdauer kontinuierlich 0,36 g Glucose/kg x min. zu infundieren.

Die Dauerinfusion erfolgte mit einer 50 ml Motorspritze (Fa. Braun, Melsungen). Bei einem Probanden von 70 kg kam, bei vorgewählter Infusionsgeschwindigkeit von 120 ml/St., eine 21 % Glucoselösung zur Anwendung. Langsamere Infusionsgeschwindigkeit und höherprozentige Lösungen verwandten wir nicht, um die Venenwände möglichst wenig zu reizen.

Mit individuellen Schwankungen war, wie aus 5 solchen Versuchen ermittelt wurde, nach etwa 30 min. ein steady state für die Serumwerte von Glucose arteriell erreicht; es konnte über die gesamte Versuchsdauer beibehalten werden. Um ein möglichst gleichmäßiges Niveau für Insulin zu erhalten, warteten wir später insgesamt 60 min., bis die Probanden mit der Muskelarbeit begannen.

Name	0	15	30	45	60	90	120 min.	
	I n f u s i o n s d a u e r							
K.J.	95,2 5,29	190,8 10,80	187,5 10,42	185,4 10,31	189,7 10,56	184,5 10,25	186,0 10,33	mg/100 ml mMol/l
B.Z.	77,5 4,31	195,0 10,84	194,8 10,81	192,7 10,70	192,9 10,72	190,0 10,58	194,2 10,80	mg/100 ml mMol/l
E.H.	92,1 5,12	165,8 9,22	159,0 8,84	157,5 8,76	160,3 9,01	154,1 8,62	156,7 8,71	mg/100 ml mMol/l
J.H.	96,5 5,36	184,6 10,26	177,0 9,84	176,0 9,78	174,9 9,72	177,9 9,88	172,8 9,60	mg/100 ml mMol/l
B.M.	86,5 4,81	228,6 12,69	230,1 12,79	226,0 12,57	226,5 12,61	225,3 12,50	218,4 12,18	mg/100 ml mMol/l
$\bar{x}$	89,5 4,98	192,9 10,68	189,6 10,50	187,5 10,42	188,8 10,48	186,3 10,33	185,6 10,31	mg/100 ml mMol/l
S	7,4 0,41	20,9 1,11	24,1 1,38	22,7 1,26	22,6 1,26	23,4 1,30	20,9 1,16	mg/100 ml mMol/l

Tabelle I

Arterielle Glucosekonzentration in mg/100 ml (obere Zeile) und mMol/l (untere Zeile) bei 5 männlichen Probanden vor und während Glucosegabe. Nach Entnahme des Ruhewertes wurde eine Initialdosis von 0,2 g Glucose/kg Körpergewicht gegeben, anschließend Dauerinfusion von 0,36 g Glucose/kg x min. über einen Zeitraum von 2 Stunden.

$\bar{x}$ ist der Mittelwert; S ist die Standardabweichung

Wie aus der Tabelle ersichtlich, schwankten die neu eingestellten Glucosespiegel zwischen 155 und 230 mg/100 ml (bzw. 8,62 und 12,80 mMol/l) und lagen im Mittel bei etwa 188 mg/100 ml (10,45 mMol/l). Dabei war die Höhe der erreichten Zuckerspiegel unabhängig von der Höhe des Ausgangswertes. Insgesamt verliefen die erreichten Blutzuckerspiegel nach ca. 30 min. relativ konstant (siehe Abb. IV).

Insulin wurde bei diesen Vorversuchen nur in einem Fall gemessen. Bereits hier zeichnete sich ab, wie später unter "Arbeitsversuche" erläutert wird, daß nach 60 min. noch eine steigende Tendenz für Insulin bestand.

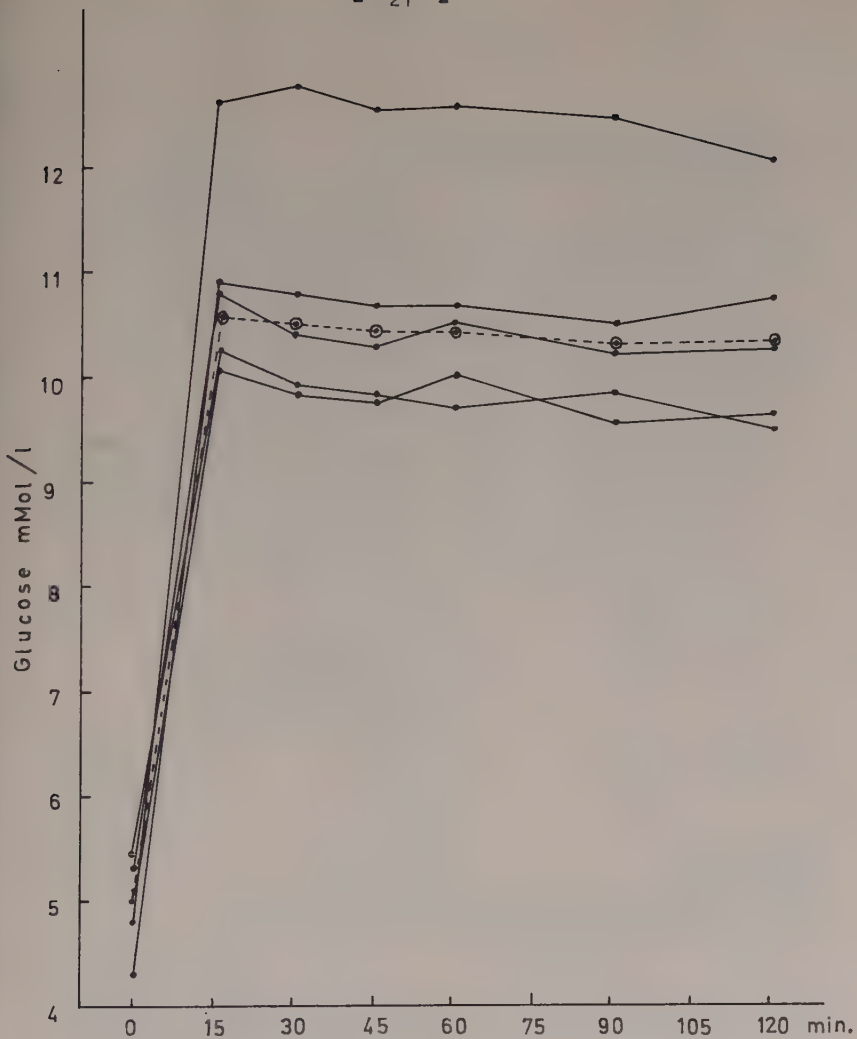


Abb. IV

Verhalten von Glucose art. (mMol/l) in Ruhe und nach Glucosegabe bei 5 männlichen Probanden. Nach Entnahme des Ruhewertes wurde eine Initialdosis von 0,2 g Glucose/kg Körpergewicht gegeben, anschließend Dauerinfusion von 0,36 g Glucose/kg x min. über einen Zeitraum von 2 Stunden.

Die durchgezogenen Linien bezeichnen die Kurvenverläufe der einzelnen Versuchspersonen; die gestrichelte Linie bezeichnet den Mittelwert aus den 5 Einzelfällen.

2. Arbeitsversuche mit Glucoseinfusion

Insgesamt wurden 9 Probanden untersucht, welche Arbeitsversuche während der beschriebenen Glucoseinfusion durchführten; davon waren jedoch nur 6 Versuche auswertbar, die anderen 3 mußten wegen technischer Schwierigkeiten (einmal Verstopfung des arteriellen Katheters, zweimal Katheter in einer oberflächlichen Vene) ausgeklammert werden.

-	Name	Alter Jahre	Größe cm	Gewicht kg	Diagnose
1.	S.J.	51	176	70	Ulcus Duodeni
2.	W.G.	22	178	72	Ulkuskrankheit
3.	K.J.	45	174	70	o. B.
4.	P.J.	30	172	59	Zustand nach Pfeiffer- schem Drüsenfieber
5.	H.M.	55	172	70	psych. Tremor
6.	S.W.	39	163	70	o. B.

Tabelle II

Übersicht über die Probanden und ihre wichtigsten
Daten bei den Arbeitsversuchen mit Glucoseinfusion.

a) Glucose

Das Verhalten der Glucose ist aus Tabelle IV und Abb. V zu entnehmen.

Der mittlere arterielle Wert zur Zeit 0 lag im Mittel bei 5,30 mMol/l. Die Erhöhung der Glucosespiegel im Serum durch die Glucoseinfusion diente, wie bereits beschrieben, dem Zweck, die Werte für Insulin (IRI) in einen gut meßbaren Bereich zu heben. Nach spätestens 45 min. hatten sich neue Gleichgewichte der arteriellen Blutzuckerspiegel eingestellt; sie lagen im Mittel bei 12,00 mMol/l, das entspricht 206 mg/100 ml. Der niedrigste Wert lag bei 9,36 mMol/l, der höchste betrug 13,70 mMol/l (angegeben ist jeweils der 60-Minutenwert bzw. Ausgangswert).

Name	Glucose art. mg/100 ml $\hat{=}$ mMol/l	Insulin art. μ U/ml
S.J.	182 $\hat{=}$ 10,11	74
W.G.	191 $\hat{=}$ 10,63	51
K.J.	218 $\hat{=}$ 12,13	159
P.J.	169 $\hat{=}$ 9,36	161
H.M.	247 $\hat{=}$ 13,70	99
S.W.	232 $\hat{=}$ 12,91	121

Tabelle III

Mittlere arterielle Werte für Glucose und Insulin nach 60minütiger Glucoseinfusion.

Die Blutproben, aus denen diese Werte ermittelt wurden, wurden unmittelbar vor Arbeitsbeginn gewonnen.

Die Werte sind in mg/100 ml und in mMol/l angegeben.

Während der Arbeit sank der arterielle Spiegel erwartungsgemäß geringgradig bis zu 6. min. nach Arbeitsende auf einen Wert von 11,32 mMol/l, um dann gegenregulatorisch anzusteigen: in der 12. min. nach Arbeitsende war mit 11,93 mMol/l fast der Ausgangsspiegel wieder erreicht.

Ein ähnlicher Kurvenverlauf findet sich auf der venösen Seite, wobei die venösen Werte im Mittel stets unter den arteriellen lagen. Zur Zeit 0 betrug der venöse Wert 4,98 mMol/l, so daß sich eine a-v Differenz von 0,435 mMol/l und eine Gewebsaufnahme von 0,983 μ Mol/min. $\times$ 100 ml Gewebe ergab.

Unter der Glucoseinfusion stiegen die venösen Werte bis auf 11,45 mMol/l (60-min.-Wert). Die gegenüber dem Nullwert fast verdoppelten a-v Differenzen zum Zeitpunkt 15 min. (0,85 mMol/l), 30 min. (0,75 mMol/l), 45 min. (0,84 mMol/l) sanken bis zur 60. min. auf 0,54 mMol/l ab, dies wird aber möglicherweise durch die geringere Zahl der Fälle zu dem Zeitpunkt erklärt. Die venösen Blutzuckerspiegel nahmen während der Arbeit geringgradig auf 11,11 mMol/l, in der Erholungsphase bis zur 6. min. dagegen stark ab, nämlich auf 10,28 mMol/l. Bis zur 18. min. lag der venöse Wert mit 10,38 mMol/l immer noch deutlich unter dem Anfangswert.

Daraus ergeben sich folgende Verschiebungen der a-v Differenzen: die a-v Differenz von 0,57 mMol/l unmittelbar vor Arbeitsbeginn sank während der Arbeit auf 0,37 mMol/l ab. Somit entsteht der Eindruck, als ob die Glucoseaufnahme erheblich abgesunken sei. Dies ändert sich aber, wenn man die tatsächliche Gewebsaufnahme betrachtet, welche sich aus dem Faktor a-v Diff. und Durchblutung ergibt. Da die Durchblutung von 2,26 ml/min. in Ruhe auf 20,2 ml/min. während der Arbeit angestiegen war, ergab sich eine Steigerung der Aufnahme von 1,28 μ Mol/min. $\times$ 100 ml Gewebe auf 7,4 μ Mol/min. $\times$ 100 ml Gewebe, dies entspricht einer Zunahme um annähernd das 6-fache.

Während der Erholungsphase zeigte die Kinetik der Glucoseaufnahme trotz erhöhter a-v Differenz (1,03 mMol/l in der 6. min., 1,03 mMol/l in der 12. min., 1,42 mMol/l in der 18. min.) wegen der absinkenden Durchblutungsgrößen (4,0 ml/min. in der 6. min., 2,89 ml/min. in der 12. min. und 2,31 ml/min. in der 18. min.) einen Rückgang. Es fanden sich Werte von 4,1 μ Mol/min. x 100 ml Gewebe in der 6. min. nach Arbeitsende, absinkend auf 2,9 μ Mol/min. x 100 ml Gewebe in der 12. min. und 3,2 μ Mol/min. x 100 ml Gewebe in der 18. min. Dieser erneute geringe Anstieg der Gewebsaufnahme dürfte sich aus der geringeren Zahl der untersuchten Fälle erklären. Jedenfalls lag die Glucoseaufnahme zu diesem Zeitpunkt immer noch deutlich über dem Ausgangswert, übereinstimmend mit den Ergebnissen anderer Autoren (KEUL et al. (57), SANDERS et al. (88), DIETERLE (26)).

G l u c o s e (mit Glucosebelastung)						mMol/l			
	R	u	h	e		Arbeit	E r h o l u n g		
	0	15	30	45	60		6	12	18
S.J. a	5,22	10,57	10,36	10,11		11,37	10,30	9,82	9,49
S.J. v	4,72	9,62	9,96	9,07		10,22	9,22	9,02	8,75
a-v	+0,5	+0,95	+0,40	+1,04		+1,15	+1,08	+0,80	+0,84
W.G. a	4,41	9,98	10,70	10,63		9,86	9,84	10,25	11,05
W.G. v	4,17	9,36	9,30	9,63		9,30	9,35	9,90	9,38
a-v	+0,24	+0,62	+1,40	+1,00		+0,56	+0,49	+0,35	+1,67
K.J. a	5,06	10,88	11,63	12,65	12,13	12,27	12,51	12,78	12,31
K.J. v	4,56	9,41	10,54	11,41	11,51	11,66	11,04	11,27	11,89
a-v	+0,50	+1,47	+1,09	+1,24	+0,62	+0,61	+1,47	+1,51	+0,92
P.J. a	5,25	10,43	9,53	9,80	9,36	8,14	8,39		
P.J. v	4,77	10,32	9,52	9,16	8,81	8,51	7,70		
a-v	+0,42	+0,11	+0,01	+0,64	+0,55	-0,37	+0,69		
H.M. a	6,59	12,65	12,65	13,21	13,70	13,46	13,69	13,67	13,76
H.M. v	6,51	11,16	11,49	12,36	12,50	12,84	11,84	11,57	11,51
a-v	+0,08	+1,49	+1,16	+0,95	+1,20	+0,62	+1,85	+2,10	+2,25
S.W. a	5,73	12,21	12,65	13,01	12,91	13,81	13,20	13,17	
S.W. v	5,18	11,74	12,23	12,83	12,99	14,14	12,56	12,77	
a-v	+0,55	+0,47	+0,42	+0,18	-0,08	-0,33	+0,64	+0,40	
n	6	6	6	6	4	6	6	5	4
$\bar{a}$	5,3	11,12	11,15	11,58	12,02	11,48	11,32	11,93	11,77
$\bar{v}$	4,98	10,26	10,50	10,74	11,45	11,11	10,28	10,90	10,38
a-v	+0,435	+0,85	+0,74	+0,84	+0,57	+0,37	+1,03	+1,03	+1,42
S.	0,87	0,50	0,49	0,34	0,45	0,54	0,48	0,67	0,50
S.E.M.	0,35	0,20	0,20	0,14	0,22	0,22	0,20	0,30	0,25
p	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S		N.S	N.S	< 0,02
Durchblutung	$\frac{\text{ml}}{\text{min.}} \times 100 \text{ ml Gewebe}$				2,26	20,2	4,0	2,89	2,31
Gewebsauf-	0,983	1,92	1,67	1,89	1,28	7,4	4,1	2,9	3,2
nahme	$\mu\text{Mol/min.} \times 100 \text{ ml Gewebe}$								

Tab. IV

Verhalten von Glucose (mMol/l) bei den Arbeitsversuchen mit Glucosegabe (Initialdosis von 0,2 g/kg und anschließende Dauerinfusion von 0,36 g/kg x min.) bei 6 männlichen Versuchspersonen. Angegeben sind die arteriellen (a) und venösen (v) Werte sowie die arterio-venösen (a-v) Differenzen.

$\bar{a}$, $\bar{v}$, a-v sind jeweils die Mittelwerte.

Weiter angegeben sind die Standardabweichung (S) und die Standardabweichung des Mittelwertes (S.E.M.). Die Gewebsaufnahme ist in $\mu\text{Mol/min.} \times 100 \text{ ml Gewebe}$ gemessen.

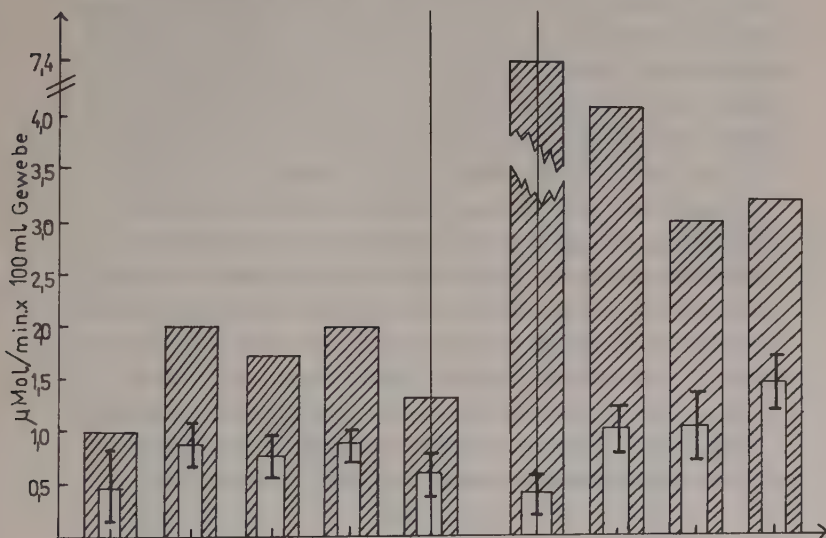
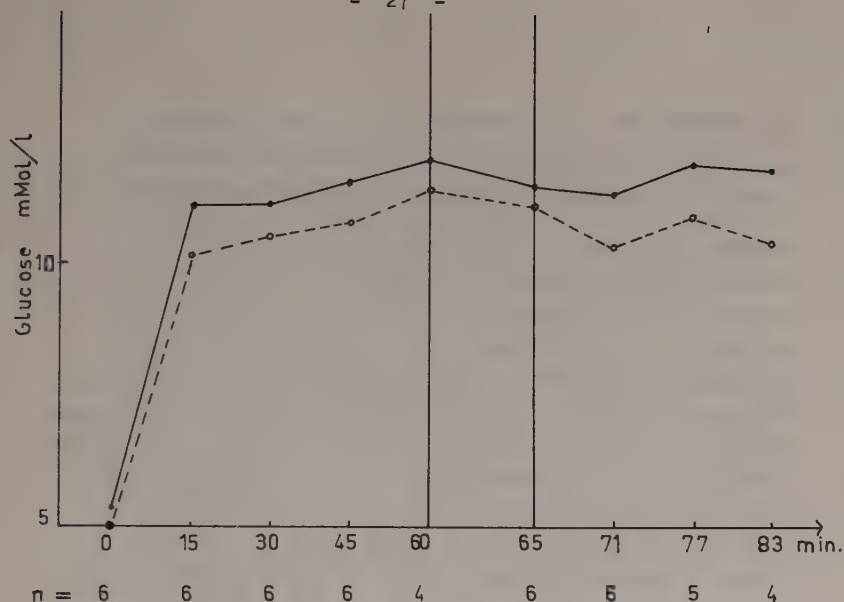


Abb. V

Verhalten von Glucose arteriell (durchgezogene Linie) und venös (gestrichelte Linie) bei den Arbeitsversuchen mit Glucosegabe (0,2 g/kg initial und Dauerinfusion 0,36 g/kg x min.) in mMol/l. Im unteren Teil der Abb. sind die a-v Differenzen $\pm$ S.E.M. als helle Säulen sowie die Gewebsaufnahme von Glucose in μ Mol/min. x 100 ml Gewebe als schraffierte Säulen dargestellt.

b) Insulin

Das Verhalten von Insulin in den Arbeitsversuchen mit Glucose ist aus Tab. V und Abb. VI und VII ersichtlich.

Zunächst fiel auf, daß die venösen Werte zum Zeitpunkt 0 min., also unmittelbar nach Legen der arteriellen und venösen Katheter, konstant über den arteriellen lagen, so daß bei einem arteriellen Mittelwert von $17,1 \mu\text{U/ml}$ und einem venösen Mittelwert von $27,0 \mu\text{U/ml}$ eine negative a-v Differenz von $9,83 \mu\text{U/ml}$ resultierte. Wir fanden unter den selben Versuchsbedingungen bei den Arbeitsversuchen ohne Glucosebelastung in 3 von 5 Fällen ähnliche Resultate. Diese zunächst schwer einzuordnenden Meßergebnisse möchten wir auf einen durch die Stressituation bedingten Adrenalineffekt beziehen, welcher sich zwangsläufig durch das Legen der Katheter ergibt. Bestärkt wurden wir darin, als sich bei späterer Fortsetzung unserer Versuche (BIRKNER (6)) diese Erscheinung nicht mehr zeigte, wenn nach Legen der Katheter bis zur Abnahme des ersten Wertes eine Zeit von 15 Min. verstrich. Vergleichbare Angaben in der Literatur fehlen.

Die Erhöhung der Blutzuckerspiegel durch Glucoseinfusion ist ein physiologischer Reiz für das Pankreas, Insulin abzugeben. Dies war, wie bereits erwähnt, unser Ziel, um durch Anstieg der Seruminsulinspiegel kleine Schwankungen derselben nach Arbeit besser erfassen zu können. Wir wollten auch hier, ähnlich wie für Glucose, ein neues steady state, d.h. möglichst wenig schwankende Werte erreichen. Dies glückte, wie Abb. VI zeigt, nicht vollständig, da die Seruminsulinwerte auch nach 60 Min. noch leicht im Steigen begriffen waren. Mehrere Arbeitsgruppen, die sich mit der Physiologie der Insulinsekretion, insbesondere nach Glucosereiz beschäftigten, stützen diesen Befund. Sowohl in vitro Experimente von GRODSKY et al. (43), CURRY et al. (24) als auch in vivo Versuche von PORTE und PUPO (74) sowie CERASI und LUFT (20) haben ergeben, daß das Pankreas auf eine konstante

Glucosestimulation mit einer mehrphasigen Insulinfreisetzung reagiert. Wahrscheinlich ist diese Erscheinung auf verschiedene pankreatische Phänomene zurückzuführen, welche wiederum sowohl in ihrer Größe als auch in ihrer zeitlichen Erscheinung wechseln können. Es gibt eine frühe Phase der Freisetzung und eine zweite, länger-dauernde. Während es sich bei der ersteren um die Ausschüttung bereits vorgebildeten Hormones handelt, wie sich aus elektronenmikroskopischen Untersuchungen ergab, handelt es sich bei der zweiten Freigabe um Mechanismen, die nicht völlig geklärt sind: es könnte sich sowohl um eine Stimulation der Granula in den β -Zellen oder um eine Umwandlung von Insulinvorstufen als auch um eine de novo Synthese handeln (HOWELL und TAILOR (48)). Biphasische Insulinsekretion fanden daneben auch PFEIFER (73), der nach 40minütiger Glucoseinfusion noch steigende Spiegel für Insulin bei isoliert perfundierten Langerhansschen Inseln der Ratte fand. Ähnliches berichteten auch FRERICHs und CREUTZFELDT (33) sowie HEUCKENKAMP et al. (46). Letztgenannter beschäftigte sich, ausgehend von der Arbeit von REAVEN und FARQUHAR (84), welche nach 90minütiger Glucosedauerinfusion von 0,4 g/kg x Stunde ein Gleichgewicht für Insulin gefunden hatten, mit der Frage der Einstellung neuer Insulingleichgewichte nach Glucosestimulation. Er fand nach einer Dauerinfusion von 1,0 g/kg x Stunde ein steady state für Glucose von durchschnittlich 189 mg/100 ml (vergl. unsere Ergebnisse aus den Vorversuchen). Eine Mittelwertkurve für Plasmainsulin ließ sich im Gegensatz dazu nicht aufstellen. Hier zeigte das individuelle Verhalten deutliche Unterschiede: von einem durchschnittlichen Nüchternwert von 26,0 μ U/ml stiegen die Insulinspiegel unterschiedlich schnell und hoch an, der Anstieg nahm teilweise noch zu, nachdem bereits ein Gleichgewicht für Glucose erreicht war. Nach 60 min. waren noch alle Insulinwerte im Steigen. Im Gegensatz zu REAVEN und FARQUHAR's (84) Untersuchungen fanden HEUCKENKAMP et al.

nur bei zwei Probanden (stoffwechselgesund) ein steady state für Insulin, es blieb allerdings offen, ob nicht doch ein solches bei längeren Infusionszeiten eingetreten wäre.

Es zeigte sich also in Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen, daß nach 60minütiger Glucoseinfusion kein steady state für Insulin zu erreichen war, dies war für unsere Zwecke allerdings von untergeordneter Bedeutung. Es kam uns nämlich darauf an, arterio-venöse Differenzen für Insulin in Ruhe (60 min. Wert) und nach Arbeit (65 min. Wert) zu vergleichen bzw. hierbei einen signifikanten Unterschied zu erhalten. Wie aus Tab. VI ersichtlich, sind die art.-ven. Differenzen ab der 15. min. nach Infusionsbeginn bis zum Anfang der Arbeitsperiode annähernd konstant, sie stimmen insbesondere in der 45. und 60. min. mit $8,5 \mu\text{U/ml}$ völlig überein.

Wie Tab. III zeigt, stellen sich unterschiedlich hohe Insulinspiegel bei verhältnismäßig identischen Glucosespiegeln ein. Dies weist auf eine große individuelle Empfindlichkeit gegenüber endogenem Insulin hin, worauf bereits YALOW und BERTSON (96) aufmerksam gemacht haben. In gleicher Weise deuten dies, wie oben angegeben, HEUCKENKAMP und Mitarbeiter (46) sowie REAVEN und FARQUHAR (84) an, die gleichfalls keinerlei Abhängigkeit der angehobenen Insulinspiegel vom Ruhewert fanden.

Im Mittel stiegen die arteriellen und venösen Insulinwerte unter der Glucoseinfusion etwa analog an, so daß bis zum Arbeitsbeginn ein annähernd paralleler Kurvenverlauf resultierte (Abb. VI). Zu allen Zeitpunkten - mit Ausnahme des 0-Minutenwertes, wie bereits diskutiert - lagen dabei die mittleren arteriellen Werte über den mittleren venösen. Der 60 min. Wert art. betrug im Mittel $110,8 \mu\text{U/ml}$, der ven. Mittelwert lag mit $102,6 \mu\text{U/ml}$ um $8,5 \mu\text{U/ml}$ darunter.

Nach 5minütiger Arbeit änderten sich die Ergebnisse in eindrucksvoller Weise: die venösen Spiegel stiegen mit durchschnittlich $125,3 \mu\text{U/ml}$ erheblich über die arteriellen Werte, welche im Mittel $112,8 \mu\text{U/ml}$ betrugen. Daraus ergab sich eine negative a-v Differenz von $12,5 \mu\text{U/ml}$. Bezieht man die Durchblutung mit ein, so beträgt die tatsächliche Gewebsabgabe von Insulin, als die wir diesen Befund deuten, $252,5 \mu\text{U/min.} \times 100 \text{ ml Gewebe}$, wie in Abb. VII in den schraffierten Säulen dargestellt. Bedeutsam ist, daß sich nicht nur im Mittel eine Umkehr der vorher positiven a-v Differenz in eine negative ergab, sondern daß auch, wie die Betrachtung der Einzelfälle zeigt, in 5 von 6 untersuchten Fällen eine Negativierung eintrat und im 6. Fall die a-v Differenz von $+ 11 \mu\text{U/ml}$ vor der Arbeit auf $0 \mu\text{U/ml}$ während der Arbeit abfiel. Statistisch ist die negative a-v Differenz von allen anderen, mit Ausnahme des 6 min. Wertes, in der Erholungsphase signifikant verschieden ($p < 0,005$). Nach 6minütiger Erholung ist der arterielle Wert bereits wieder über den venösen Wert gestiegen, die a-v Differenz beträgt hier $6,8 \mu\text{U/ml}$. An den positiven a-v Differenzen ändert sich bis zur 18. min. nach Arbeitsende nichts mehr. In zwei Einzelfällen blieb dagegen die a-v Differenz bis einschließlich der 6. min. negativ, danach findet sich aber keine negative a-v Differenz mehr. Über die Insulinaufnahme bzw. die Insulinabgabe zur Zeit der Arbeit informiert Abb. VII.

Insulin (mit Glucosebelastung) $\mu\text{U/ml}$							Erholung		
	0	R 15	u 30	h 45	e 60	Arbeit	6	12	18
S.J. a	13	56	50	74		72	77	92	72
S.J. v	22	47	49	64		81	71	94	67
a-v	-9	+9	+1	+10		-3	+6	+4	+5
W.G. a	14	37,5	43	51		47	72	82	64
W.G. v	15	33,0	35	35		64	63	56	52
a-v	-1	+4,5	+8	+16		-17	+15	+26	+6
P.J. a	12	118	129	153	161	157	142	139	
P.J. v	31	98	100	152	160	183	149	128	
a-v	-19	+20	+29	+1	+1	-26	-7	+11	
H.M. a	15	67	74	90	99	82	94	108	115
H.M. v	30	56	56	68	94	102	115	103	112
a-v	-15	+17	+18	+22	+5	-14	-11	+5	+3
S.W. a	29	112	110	110	121	112	145	155	
S.W. v	39	122	92	120	110	112	111	122	
a-v	-10	-10	+18	-10	+11	0	+34	+33	
K.J. a	20	58	78	122	159	195	192	210	235
K.J. v	25	49	82	110	142	210	188	199	222
a-v	-5	+9	-4	+12	+17	-15	+4	+11	+13
n	6	6	6	6	4	6	6	6	4
$\bar{a}$	17,1	74,6	80,6	100,0	110,8	112,8	121,3	132,0	121,5
$\bar{v}$	27,0	67,0	68,3	91,5	102,6	125,3	116,1	117,0	114,7
a-v	-9,83	+8,2	+11,6	+8,5	+8,5	-12,5	+6,8	+15,0	+6,8
S.	5,9	9,7	11,2	10,4	6,0	8,7	14,8	10,7	3,7
S.E.M.	2,4	3,9	4,6	4,2	3,6	3,6	6,0	4,4	1,9
p	N.S	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005		N.S	<0,001	<0,005
Durchblutung $\frac{\text{ml}}{\text{min.}}$ x 100 ml Gewebe					2,26	20,2	4,0	2,89	2,31
Gewebsaufnahme	-22,2	+20,7	+26,2	+19,2	+19,2	-252,5	+27,2	+43,3	+15,7
$\mu\text{U/min.}$ x 100 ml Gewebe									

Tab. V

Verhalten von Insulin ($\mu\text{U/ml}$) bei Arbeitsversuchen mit Glucosegabe (Initialdosis von 0,2 g/kg und anschließende Dauerinfusion von 0,36 g/kg x min.) bei 6 männlichen Versuchspersonen. Angegeben sind die arteriellen (a) und venösen (v) Werte sowie die arterio-venösen Differenzen (a-v).

$\bar{a}$, $\bar{v}$, $\bar{a-v}$ sind jeweils die Mittelwerte.

Weiter angegeben sind Standardabweichung (S) und Standardabweichung des Mittelwertes (S.E.M.). Gewebsaufnahme bzw. -abgabe gemessen in $\mu\text{U/min.}$ x 100 ml Gewebe.

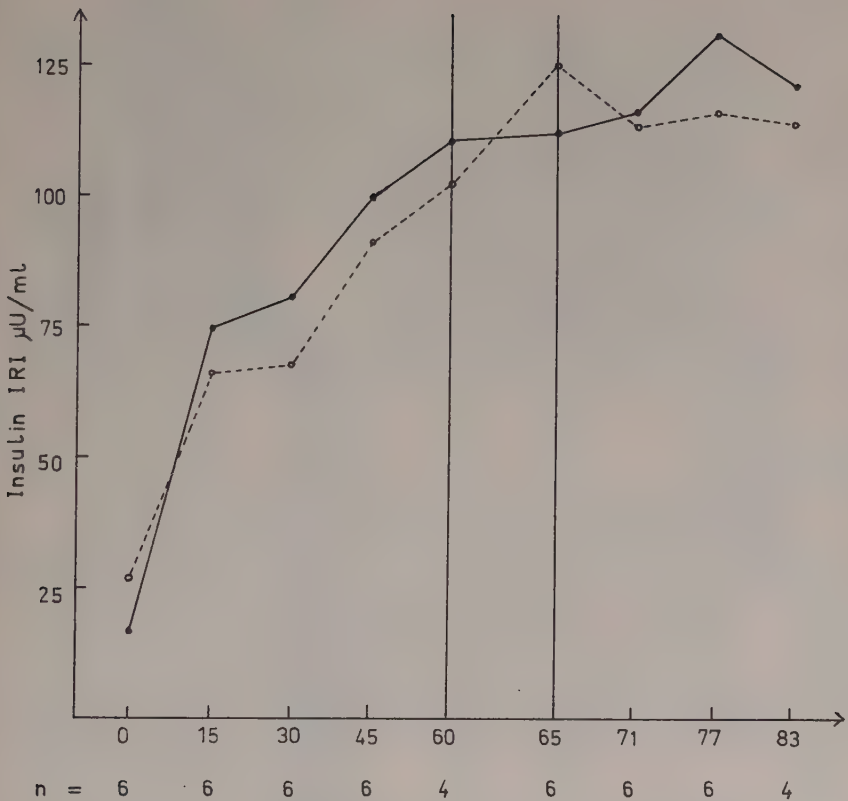


Abb. VI

Verhalten von Insulin ($\mu\text{U/ml}$) bei Arbeitsversuchen mit Glucosegabe, gemittelt aus den Ergebnissen von 6 männlichen Probanden. Die arteriellen Werte sind als durchgezogene Linie, die venösen Werte als gestrichelte Linie dargestellt.

n bedeutet die jeweiligen Fallzahlen, aus denen der Mittelwert gebildet wurde.

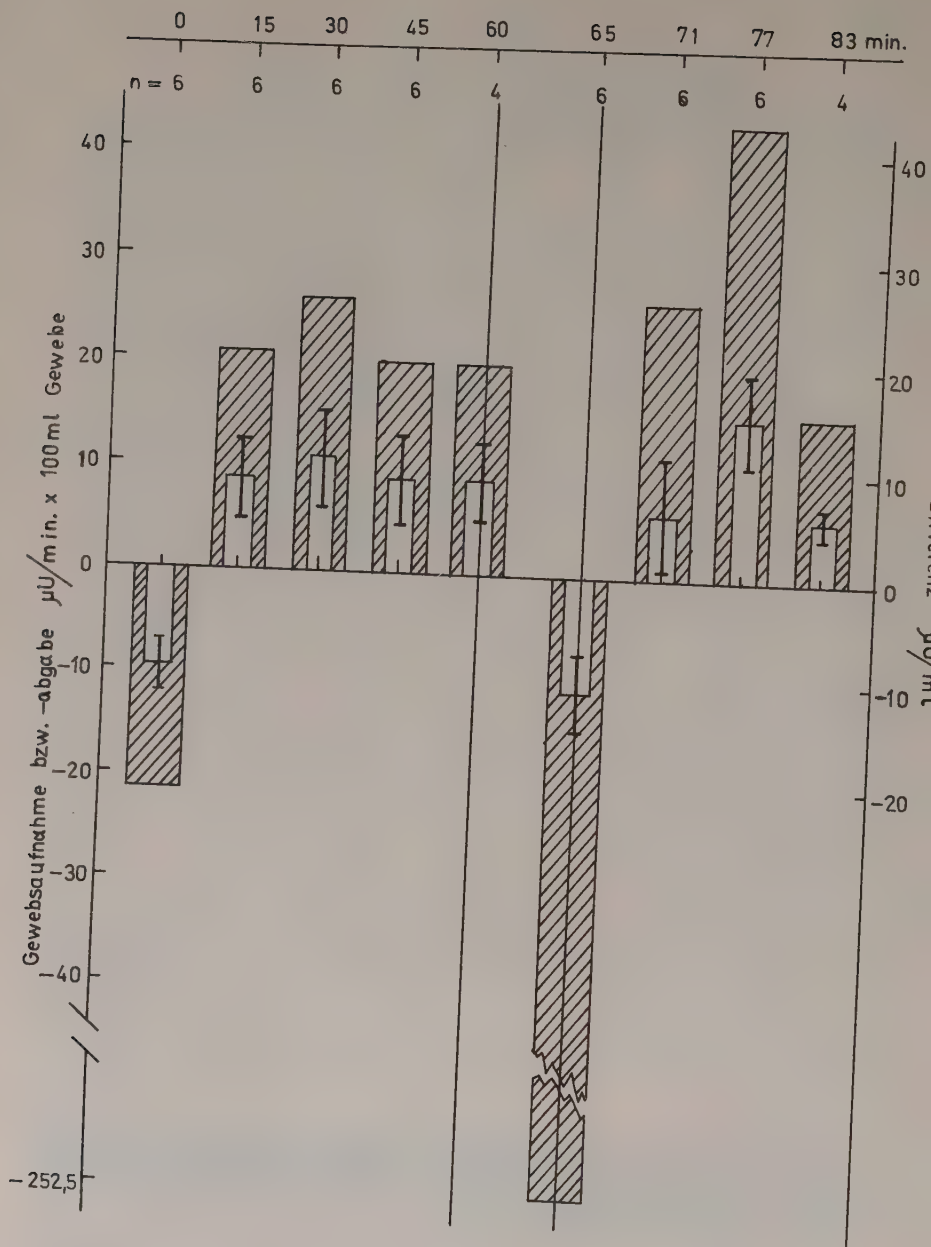


Abb. VII

Verhalten der a-v Differenzen für Insulin $\pm$ S.E.M. (helle Säulen) in $\mu\text{U}/\text{ml}$ sowie der Gewebsaufnahme bzw. -abgabe von Insulin in $\mu\text{U}/\text{min.} \times 100\text{ ml}$ Gewebe (schraffierte Säulen) bei Arbeitsversuchen mit Glucosegabe. Dargestellt sind die Mittelwerte aus 6 Einzelfällen.

c) Lactat

Das Verhalten des Lactats ist aus Tabelle VI zu entnehmen.

Die arteriellen Lactatwerte zeigten während der gesamten Versuchsdauer relativ geringe Schwankungen: von einem Ausgangswert zur Zeit der Ruhe von 1,34 mMol/l stieg die arterielle Konzentration kurzfristig während der Arbeit wenig auf 1,80 mMol/l an, um sich in der Erholungsphase auf 1,61 mMol/l einzupendeln. Im wesentlichen fanden also nur Schwingungen um einen Mittelwert von etwa 1,40 mMol/l statt.

Die venösen Lactatspiegel lagen, mit Ausnahme des 45 min. Wertes, stets über den arteriellen. Diese von vielen Untersuchern beschriebene Erscheinung weist darauf hin, daß zu allen Zeitpunkten eine Glykolyse bzw. Glykogenolyse stattfindet.

Die Konzentration zur Zeit 0 min. lag bei 1,44 mMol/l. Der 45 min. Wert muß innerhalb der methodischen Fehlerbreite als Meßfehler gedeutet werden. Der auffälligste Befund ist, wie aus vielen Untersuchungen bekannt, der starke Anstieg des venösen Lactatspiegels auf 4,40 mMol/l. Danach fiel die Konzentration auf Werte von 3,22 mMol/l in der 6. Erholungsminute, 2,31 mMol/l in der 12. min. und 2,03 mMol/l in der 18. min. nach Arbeitsende. Es war also selbst nach der 18. min. der Ausgangswert noch nicht wieder erreicht.

Von den a-v Differenzen her gesehen zeigt sich eine ständige Abgabe von Lactat aus dem G_eewebe, wenn man den 45 min. Wert beiseite läßt. Gegenüber der negativen a-v Differenz von 0,10 mMol/l zur Zeit 0 min. und einer solchen von -0,04 zur Zeit 60 min. ist die Kohlenhydratverbrennung während der Arbeit erheblich gesteigert und nimmt in der Erholungszeit in der Form einer e-Funktion ab. Die

a-v Differenz von $-2,51 \text{ mMol/l}$ während der Arbeit ergibt, mit der Durchblutung von $20,2 \text{ ml/min.}$ multipliziert, eine Gewebsabgabe von $52,3 \text{ } \mu\text{Mol/min.}$ x 100 ml Gewebe. Das bedeutet eine Steigerung der Lactatproduktion während der Arbeit um den Faktor 500. Nach 18 min. Erholung ist die a-v Differenz mit $-0,40 \text{ mMol/l}$ noch immer gegenüber der Ruhephase erhöht, ebenso die Abgabe des Gewebes an Lactat mit $0,92 \text{ } \mu\text{Mol/min.}$ x 100 ml Gewebe. Lediglich der erste a-v Wert in der Erholungsphase ist nicht signifikant verschieden von dem Wert zur Zeit Arbeit, zu allen anderen Zeitpunkten ist $p < 0,005.$

L a c t a t (mit Glucosebelastung) mMol/l									
	R u h e					Arbeit	E r h o l u n g		
	0	15	30	45	60		6	12	18
S.J. a	1,53	1,27	9,89	0,82		1,30	1,30	1,37	0,79
S.J. v	1,57	1,46	10,04	0,96		4,60	4,02	2,99	1,92
a-v	-0,04	-0,19	-0,15	-0,14		-3,30	-2,72	-1,62	-1,13
W.G. a	1,15	1,46	1,82	1,84		2,19	2,13	1,88	
W.G. v	1,16	2,05	1,87	1,88		6,44	3,30	2,31	
a-v	-0,01	-0,59	-0,05	-0,02		-4,25	-1,17	-0,43	
K.J. a	2,43	1,25	3,11	2,97		3,17	2,97	2,83	2,54
K.J. v	2,57	2,51	2,94	2,65		4,86	3,55	3,20	2,57
a-v	-0,14	-0,66	+0,17	+0,32		-1,69	-0,58	-0,37	-0,03
P.J. a	1,38	0,63	0,84	1,36	1,07	1,26	1,13	1,06	
P.J. v	1,47	0,97	0,95	1,36	1,20	4,38	4,28	2,26	
a-v	-0,09	-0,34	-0,11	0,00	-0,13	-3,12	-3,15	-1,20	
K.F. a	0,84	0,92	0,97	1,25	1,22	1,36	0,92	1,27	
K.F. v	0,92	0,96	1,18	1,25	1,39	2,55	1,25	1,38	
a-v	-0,08	-0,04	-0,21	0,00	-0,17	-1,19	-0,33	-0,11	
H.M. a	0,75	0,73	9,50	1,27	1,29	1,54	1,52	1,26	1,54
H.M. v	1,00	0,82	9,53	1,07	1,11	3,57	2,94	1,75	1,62
a-v	-0,25	-0,09	+0,03	+0,20	+0,18	-2,03	-1,42	-0,49	-0,08
n	6	6	6	6	3	6	6	6	3
$\bar{a}$	1,34	1,14	1,42	1,58	1,29	1,80	1,66	1,61	1,62
$\bar{v}$	1,44	1,46	1,48	1,52	1,33	4,40	3,22	2,31	2,03
a-v	-0,10	-0,31	-0,06	+0,06	-0,04	-2,59	-1,56	-0,70	-0,40
S.	0,0	0,22	0,1	0,1	0,1	1,0	1,0	0,5	0,5
S.E.M.	0	0,09	0,04	0,04	0,05	0,41	0,41	0,21	0,25
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,005		N.S	<0,005	<0,01
Durchblutung $\frac{\text{ml}}{\text{min.}}$ x 100 ml Gewebe					2,26	20,2	4,0	2,89	2,31
Gewebsabgabe $\mu\text{Mol/min.}$ x 100 ml Gewebe	0,22	0,70	0,13		0,1	52,31	6,24	2,02	0,92

Tab. VI

Verhalten von Lactat (mMol/l) bei Arbeitsversuchen mit Glucoseinfusion.
 Zeichenerklärung: a = arteriell, v = venös, a-v = arterio-venöse Differenz.

Die Gewebsabgabe ist in $\mu\text{Mol/min.}$ x 100 ml Gewebe angegeben.

Die Ruhedurchblutung von 2,26 ml/min. ist zur Zeit 60 min. gemessen, wird aber zur Berechnung der Gewebsabgabe für die übrigen Ruhewerte herangezogen.

d) Nicht veresterte Fettsäuren (NFS)

Das Verhalten der nicht veresterten Fettsäuren ist aus Tab. VII und Abb. VIII ersichtlich.

Die NFS verhielten sich sehr unregelmäßig. Die arterielle Konzentration schwankte bei 6 untersuchten Fällen in Ruhe zwischen 390 und 910 $\mu\text{Val/l}$. Nicht anders sah es bei den venösen Spiegeln aus, die sich zwischen 250 und 804 $\mu\text{Val/l}$ erstreckten. Dabei standen 4 positiven a-v Differenzen 2 negative gegenüber. Dieses unregelmäßige Verhalten ist aus einer Reihe von Untersuchungen bekannt; es ergibt sich trotzdem im Mittel ein einheitliches Bild.

Unter der Glucoseinfusion kam es, bedingt durch die gesteigerte Insulinsekretion, zu einem kontinuierlichen Abfall der NFS im Blut. Dies ist durch den antilipolytischen Effekt von Insulin zu erklären. Bis zur 60. min. fielen die arteriellen und venösen Werte nahezu parallel ab. Nach 45minütiger Glucoseinfusion war der arterielle Wert bereits auf über die Hälfte des Ruhewertes von 541,2 $\mu\text{Val/l}$ abgesunken, nämlich auf 217,9 $\mu\text{Val/l}$. Von jetzt bis zur 60. min. fand nur noch ein geringer Abfall der arteriellen Konzentration auf 208,5 $\mu\text{Val/l}$ statt, so daß die Kurve nun annähernd waagerecht verläuft (Abb. VIII). Mit Beginn der Arbeit kam es erneut zu einem deutlichen Abfall der NFS-Konzentration. Mit 169,7 $\mu\text{Val/l}$ lag der Wert am Ende der Arbeit erheblich unter dem 60 min. Wert. Nach einem kurzen Anstieg auf 177,3 $\mu\text{Val/l}$ in der 6. min. nach Arbeitsende pendelten sich die Spiegel von NFS arteriell auf 150 $\mu\text{Val/l}$ in der Erholungsphase ein.

Die venösen NFS-Werte lagen im Mittel während der gesamten Versuchsdauer unter den arteriellen. In ähnlicher Weise wie die arteriellen NFS-Konzentrationen sanken auch die venösen Werte der NFS unter der Glucoseinfusion auf

177,7 $\mu\text{Val/l}$ in der 60. min. ab. Während der Arbeit kam es auch im venösen Schenkel zu einem deutlich ausgeprägten Abfall auf 132,2 $\mu\text{Val/l}$. Die Verminderung der NFS-Konzentration während muskulärer Arbeit war somit auf der venösen Seite noch stärker als auf der arteriellen. Zur Zeit der Erholung kam es nicht zu einem Anstieg der venösen NFS-Spiegel; sie blieben im wesentlichen konstant um 130 $\mu\text{Val/l}$. Inwieweit dabei der antilipolytische Effekt des Insulins wirksam wird, ist zu diskutieren.

Betrachtet man das Verhalten der NFS von den a-v Differenzen her, so fällt auf, daß diese sich während des Versuches nicht sehr stark ändern, was bei den unregelmäßigen Ausgangswerten und der geringen Zahl der untersuchten Fälle verwundert. Alle a-v Differenzen waren positiv. Der Ruhewert betrug 41,6 $\mu\text{Val/l}$; in der 60. min. fand sich eine Differenz von 30,8 $\mu\text{Val/l}$. Während der Arbeit vergrößerte sich die a-v Differenz auf 37,5 $\mu\text{Val/l}$, nach Arbeitsende verkleinerte sich der Wert auf 8,2 $\mu\text{Val/l}$ in der 12. min. und 22,8 $\mu\text{Val/l}$ in der 18. min. Der Arbeitswert der a-v Differenz war zu keinem Zeitpunkt signifikant verschieden. Unter Einbezug der Durchblutung wird deutlich, daß während der Arbeit eine signifikante Steigerung der NFS-Aufnahme gegenüber den Ruhewerten stattfindet ($p < 0,001$). Abb. VIII zeigt dies anhand von schraffierten Säulen in der unteren Bildhälfte. Während muskulärer Arbeit strömt also vermehrt NFS in das Gewebe ein; 6 min. nach Ende der Arbeit war diese NFS-Aufnahme immer noch erhöht, um anschließend unter die Ruhewerte abzusinken.

F e t t s ä u r e n (mit Glucosebelastung) $\mu\text{Val/l}$										
	0	R 15	u 30	h 45	e 60	Arbeit	E r h o l u n g			
							6	12	18	
S.J. a	432	194	141	90,5	88	92,5	87,5	53,4	71	
S.J. v	349	176	126	46,5	50	29,5	54,0	53,4	70	
a-v	+83	+18	+15	+44	+38	+63	+23,5	0	+1	
W.G. a	390	241		130	120	173	120,5	124	173,5	
W.G. v	350	167		95,5	89	78,5	76	85	118	
a-v	+40	+74		+34,5	+31	+94,5	+44,5	+39	+55,5	
K.J. a	720	483	354		223,5	199,0	262	180	211	
K.J. v	804	625	384		256,5	216,5	219	216	192	
a-v	-84	-142	-30		-33,0	-17,5	+43	-30	+19	
P.J. a	390	249,5	210,5	238	177	178	176,5	259		
P.J. v	381	275	227	194	155,5	176	145	180,5		
a-v	+9	-25,5	-16,5	+44	+22,5	+2	+21,5	+62,5		
K.F. a	500	310	195	175	150,5	149	221	123	167	
K.F. v	519	285	160	150	147	127	122	126	119,5	
a-v	-19	+25	+35	+25	+3,5	+22	+99	-3	+57,5	
H.M. a	456	542	247	199	318	222	229	138,5	130,5	
H.M. v	396	357	339	219	167	144,5	181	182,5	144,5	
a-v	+60	+185	-92	-20	+151	+77,5	+48	-44,0	-14,0	
S.W. a	901	856	630	475	383	112	145	155		
S.W. v	700	684	519	409	380	112	111	122		
a-v	+201	+172	+111	+66	+3	0	+34	+33		
n	7	7	6	6	7	7	7	7	5	
$\bar{a}$	541,2	410,7	296,1	217,9	208,5	169,7	177,3	148,3	150,5	
$\bar{v}$	501,2	367,0	292,5	185,6	177,7	132,2	129,7	138,6	128,8	
a-v	+41,4	+43,7	+3,7	+32,2	+30,8	+37,5	+44,7	+8,2	+23,8	
S.	82,7	105,3	62,3	26,4	53,6	44,9	24,1	35,6	28,6	
S.E.M.	31,2	39,8	25,5	10,8	20,2	17,0	9,1	13,6	10,8	
p	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S		N.S	N.S	N.S	
Durchblutung	$\frac{\text{ml}}{\text{min.}} \times 100 \text{ ml Gewebe}$					2,26	20,2	4,0	2,89	2,31
Gewebsauf- nahme	0,093	0,099	0,008	0,073	0,068	0,757	0,178	0,023	0,055	
$\mu\text{Val/min.} \times 100 \text{ ml Gewebe}$										

Tab. VII

Verhalten der nicht veresterten Fettsäuren - NFS - ($\mu\text{Val/l}$) bei Arbeitsversuchen mit Glucosegabe. Angegeben sind die arteriellen (a) und venösen (v) Konzentrationen sowie die arterio-venösen (a-v) Differenzen.

$\bar{a}$, $\bar{v}$, $\bar{a-v}$ bedeuten jeweils den Mittelwert.

Die Gewebsaufnahme ist in $\mu\text{Val/min.} \times 100 \text{ ml Gewebe}$ angegeben.

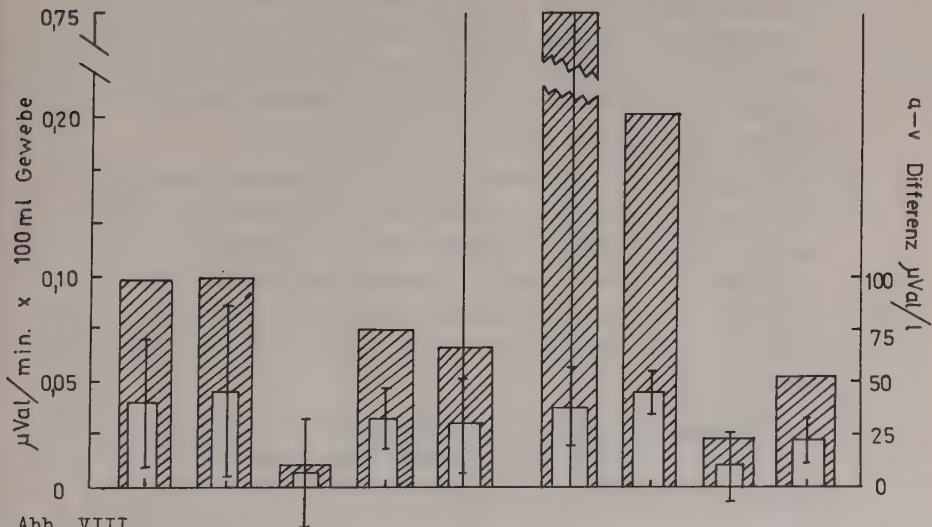
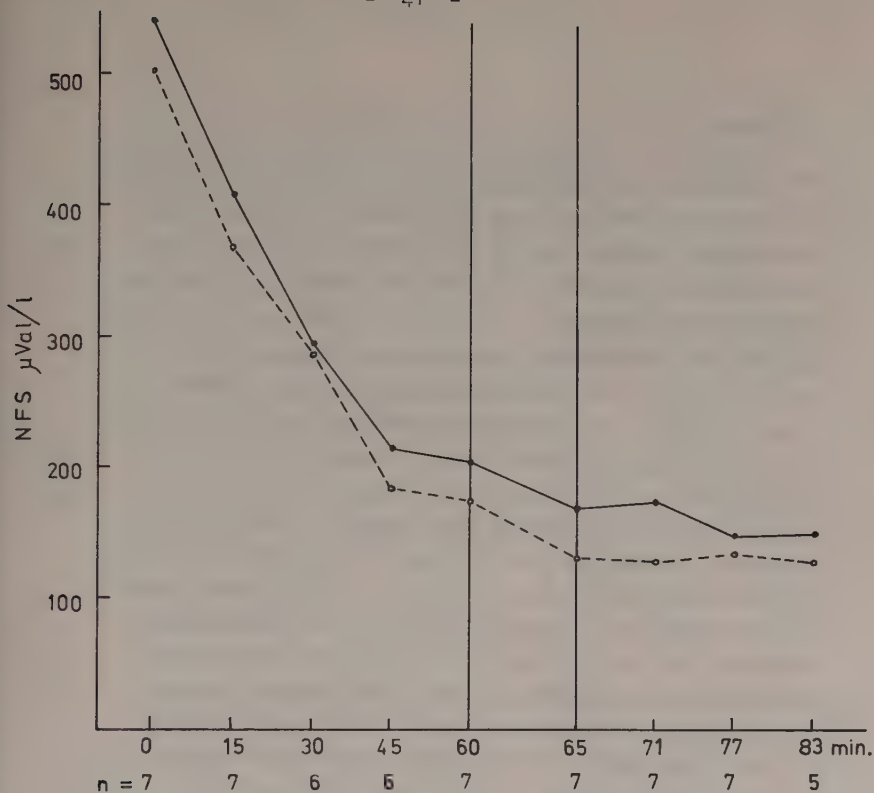


Abb. VIII

Verhalten der nicht veresterten Fettsäuren NFS ($\mu\text{Val/l}$) bei Arbeitsversuchen mit Glucosegabe. Die arteriellen Werte sind als durchgezogene, die venösen als gestrichelte Linie dargestellt.

In der unteren Hälfte der Abb. sind die a-v Differenzen $\pm$ S.E.M. der NFS in $\mu\text{Val/l}$ in hellen Säulen, die Gewebsaufnahme der NFS in $\mu\text{Val/min.} \times 100 \text{ ml Gewebe}$ in schraffierten Säulen dargestellt.

e) Glycerin

Das Verhalten des Glycerins ist aus Tab. VIII ersichtlich.

Ähnlich wie die NFS verhielt sich auch das Glycerin sehr unregelmäßig. Darüber hinaus konnten nur bei 5 Probanden bei den Arbeitsversuchen mit Glucoseinfusion die Glycerinwerte bestimmt werden.

Arteriell lag der Ruhewert im Mittel bei $56,4 \mu\text{Mol/l}$. Dieser Wert sank bis zu Beginn der Arbeit auf $42,8 \mu\text{Mol/l}$. Unter der Arbeit erfolgte ein geringer Anstieg auf $47,9 \mu\text{Mol/l}$. In der Erholungsphase pendelten sich die Werte für Glycerin arteriell wieder auf ca. $42 \mu\text{Mol/l}$ ein. Auf der venösen Seite fanden weit ausgeprägtere Veränderungen statt. Anfänglich lag, als Ausdruck der ständig stattfindenden Lipolyse, der venöse Wert im Mittel gering über dem arteriellen und betrug $59,8 \mu\text{Mol/l}$. Als Zeichen der gehemmten Lipolyse bei angestiegenen Insulinwerten sanken nun im Verlauf des Versuches die Glycerinkonzentrationen gering unter die arteriellen Werte. Zur 60. min. betrug der venöse Spiegel $42,4 \mu\text{Mol/l}$. Während der Arbeit erfolgte ein geringer Anstieg auf $45,5 \mu\text{Mol/l}$. In der jetzt folgenden Phase stiegen die venösen Spiegel mit $58,6 \mu\text{Mol/l}$ zur 6. min., $61,6 \mu\text{Mol/l}$ zur 12. min. und $58,6 \mu\text{Mol/l}$ zur 18. min. erheblich über die arteriellen Spiegel an, als Zeichen der nun einsetzenden gewaltigen Lipolyse.

Besonders bei der Betrachtung der a-v Differenzen fallen die Unregelmäßigkeiten im Verhalten des Glycerins auf. Zur Zeit der Ruhe war der Mittelwert der a-v Differenz $-3,35 \mu\text{Mol/l}$, dabei wechselten jedoch, wenn man die Einzelfälle betrachtet, negative mit positiven a-v Differenzen ab. Dies änderte sich im Verlauf des gesamten Versuches nicht.

Unter diesen Umständen waren signifikante Änderungen nicht zu erwarten. Während der Glucoseinfusion wurden die a-v Differenzen positiv, um schließlich in der Erholungsphase

wieder deutlich in den negativen Bereich zu rücken. Entsprechend verhielt sich die Gewebsaufnahme bzw. -abgabe. In Ruhe fand sich eine Gewebsabgabe von $0,008 \mu\text{Mol/min.} \times 100 \text{ ml Gewebe}$. Das änderte sich unter der Glucoseinfusion, bei der positive Werte erzielt wurden. Am eindrucksvollsten war die erhebliche Gewebsabgabe von Glycerin in der Erholungsphase ($0,056, 0,057, 0,038 \mu\text{Mol/min.} \times 100 \text{ ml Gewebe}$). Demnach ist während der Erholung eines Muskels von einer Arbeit die Spaltung von Triglyceriden in Glycerin und NFS gesteigert.

Glycerin (mit Glucosebelastung)							$\mu\text{Mol/l}$		
	0	R 15	u 30	h 45	e 60	Arbeit	Erholung		
							6	12	18
a	50,58	36,55	29,54	32,55		34,55	35,55	26,54	33,55
S.J. v	47,07	40,05	39,05	30,03		28,54	40,56	54,58	41,06
a-v	+3,51	-5,50	-10,51	+2,52		+6,01	-5,01	-28,04	-7,51
a	69,1	52,0	49,0		34,3	46,0	38,5	19,5	35,5
K.J. v	58,0	64,1	39,5		45,6	62,1	87,1	97,1	97,6
a-v	+11,1	-12,1	+9,5		-11,3	-16,1	-48,6	-77,6	-62,1
a	28,0	25,0	25,0	29,5	28,5	30,0	27,5	34,0	26,0
K.F. v	41,5	22,0	16,5	40,5	25,5	30,5	38,5	35,5	41,5
a-v	-13,5	+3,0	+8,5	-11,0	+3,0	-0,5	-11,0	-1,5	-15,5
a	74,1	83,1	61,1	56,5	54,5	62,6	64,6	57,5	44,0
H.M. v	60,0	51,0	49,5	42,5	41,0	52,5	62,6	59,6	53,5
a-v	+14,1	+32,1	+11,6	+14,0	+13,0	+10,1	+2,0	-2,1	-9,5
a	60,5	62	55		54	66,5	57	71,5	72
S.W. v	92,5	78,5	51		57,5	54,0	64,5	61,5	60
a-v	-32	-16,5	+4		-3,5	+12,5	-7,5	+10,5	+12
n	5	5	5	3	4	5	5	5	5
$\bar{a}$	56,45	51,7	43,9	39,5	42,8	47,9	46,6	41,8	42,1
$\bar{v}$	59,80	51,1	39,1	37,6	42,4	45,5	58,6	61,6	58,6
$\bar{a-v}$	-3,55	+0,8	+4,6	+1,8	+0,3	+2,4	-14,0	-19,7	-16,5
S.	17,23	17,2	7,9	10,2	8,9	10,2	17,8	31,5	24,5
S.E.M.	7,7	7,7	3,5	4,5	4,0	4,5	8,0	14,5	11,0
p	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S		N.S	N.S	N.S
Durchblutung	$\frac{\text{ml}}{\text{min.}} \times 100 \text{ ml Gewebe}$				2,26	20,2	4,0	2,89	2,31
Gewebsaufnahme	-0,008	0,0018	0,01	0,0041	0,0006	0,048	-0,056	-0,057	-0,038
$\mu\text{Mol/min.} \times 100 \text{ ml Gewebe}$									

Tab. VIII

Verhalten von Glycerin ($\mu\text{Mol/l}$) bei Arbeitsversuchen mit Glucosegabe. Angegeben sind die arteriellen (a) und venösen (v) Werte sowie die arterio-venösen (a-v) Differenzen.

$\bar{a}$, $\bar{v}$, $\bar{a-v}$ bedeuten jeweils den Mittelwert.

Die Gewebsaufnahme bzw. -abgabe ist in $\mu\text{Mol/min.} \times 100 \text{ ml Gewebe}$ angegeben.

3. Arbeitsversuche ohne Glucoseinfusion

Es wurden 5 Probanden untersucht, welche die Arbeitsversuche ohne Glucoseinfusion durchführten. Ausgehend von den Ergebnissen bei den Arbeitsversuchen mit Glucoseinfusion war es unser Bestreben, die dort gefundenen Resultate nun auch bei Patienten mit normalen Insulinwerten zu verifizieren. Die geringe Zahl der Probanden machte es von vornherein unwahrscheinlich, daß statistisch signifikante Aussagen zu erhalten waren. In nachfolgenden Untersuchungen (BIRKNER (6)) wurde unter den selben Versuchsbedingungen an einer größeren Zahl von Probanden die Fragestellung, ob auch hier nach einer Muskularbeit negative a-v Differenzen für Insulin auftreten, weiter diskutiert.

-	Name	Alter Jahre	Größe cm	Gewicht kg	Befund
1.	L.Chr.	30	177	105	Adipositas
2.	R.G.	35	176	63,5	o.B.
3.	F.J.	29	175	75	Herzbeschwerden
4.	S.F.	26	171	68	o.B.
5.	W.E.	41	168	70	Ulcus duodeni

Tab. IX

Übersicht über die Probanden und ihre wichtigsten Daten bei den Arbeitsversuchen ohne Glucoseinfusion.

a) Glucose

Das Verhalten der Glucose ist aus Tab. X und Abb. IX zu entnehmen.

Die Ergebnisse unterscheiden sich nicht wesentlich von denen, wie man sie zahlreich in der Literatur findet (KEUL et al. (57), SANDERS et al. (88), DIETERLE (26)).

Arteriell ergaben sich während der gesamten Versuchsdauer nur geringe Schwankungen. In der Ruheperiode von 30 min. - sie diente, wie beschrieben, zum Einpendeln eventueller Stoffwechselveränderungen - wurden Werte von 4,42, 4,41 und 4,36 mMol/l gemessen. Während der Muskelarbeit (4,38 mMol/l) und in der Erholungsperiode ergaben sich nur kleine Änderungen der Werte.

Die venösen Zuckerspiegel lagen stets unter den arteriellen. Unter der Arbeit stieg der venöse Spiegel auffällig von 4,07 mMol/l auf 4,28 mMol/l, um dann in der 6. min. nach Arbeitsende auf 4,00 mMol/l abzufallen; danach pendelte sich der venöse Wert wieder auf 4,19 mMol/l ein.

Die a-v Differenzen betrugen in Ruhe 0,24, 0,17 und 0,29 mMol/l. Während der Arbeit sank sie auf den geringsten Wert von 0,10 mMol/l. Bezieht man wiederum die Durchblutung mit ein, so ist die Gewebsaufnahme trotzdem enorm gesteigert. Nach Arbeitsende fand sich in der 6. min. die größte a-v Differenz von 0,34 mMol/l und eine dementsprechende große Glucoseaufnahme. Danach sank die a-v Differenz wieder in den Bereich der Ausgangswerte.

G l u c o s e (ohne Glucosebelastung) mMol/l								
	R	u	h	e	Arbeit	E r h o l u n g		
	0	15	30			6	12	18
L.Chr.	a	4,61	4,40	4,30	4,21	4,44	4,35	4,47
	v	4,58	4,34	4,21	4,53	4,15	4,32	4,15
	a-v	+0,03	+0,06	+0,09	-0,32	+0,29	+0,03	+0,32
R.G.	a	5,29	5,04	4,80	4,34	4,84	4,50	4,96
	v	4,55	4,76	4,33	4,12	4,15	4,39	4,66
	a-v	+0,74	+0,28	+0,47	+0,22	+0,69	+0,11	+0,30
F.J.	a	4,73	4,70	4,65	4,87	4,01	4,42	4,23
	v	4,50	4,57	4,53	4,76	3,87	4,34	4,12
	a-v	+0,23	+0,13	+0,12	+0,11	+0,14	+0,08	+0,11
S.F.	a	3,61	3,74	3,78	3,91	3,89	3,88	
	v	3,48	3,50	3,60	3,77	3,46	3,55	
	a-v	+0,13	+0,24	+0,18	+0,14	+0,43	+0,33	
W.E.	a	3,89	4,20	4,31	4,60	4,55	4,43	
	v	3,81	4,04	3,71	4,25	4,37	4,35	
	a-v	+0,08	+0,16	+0,60	+0,35	+0,18	+0,18	
n		5	5	5	5	5	5	3
$\bar{a}$		4,42	4,41	4,36	4,38	4,34	4,31	4,46
$\bar{v}$		4,18	4,24	4,07	4,28	4,00	4,19	4,29
$\overline{a-v}$		+0,24	+0,17	+0,29	+0,10	+0,34	+0,15	+0,24
S.		0,25	0,07	0,20	0,22	0,19	0,10	0,09
S.E.M.		0,11	0,03	0,09	0,10	0,08	0,04	0,04
p		N.S	N.S	N.S		N.S	N.S	N.S
Durchblutung	$\frac{ml}{min.} \times 100$	ml Gewebe						
		2,26			20,2	4,0	2,89	2,31
Gewebsauf-								
nahme		0,54	0,38	0,65	2,02	1,36	0,43	0,55
$\mu Mol/min. \times 100$		ml Gewebe						

Tab. X

Verhalten von Glucose (mMol/l) bei Arbeitsversuchen ohne Glucoseinfusion bei 5 männlichen Probanden.

Angegeben sind die arteriellen (a) und venösen (v) Werte sowie die arterio-venösen (a-v) Differenzen.

$\bar{a}$, $\bar{v}$, $\overline{a-v}$ bedeuten jeweils die Mittelwerte.

Die Gewebsaufnahme ist in $\mu Mol/min. \times 100$ ml Gewebe angegeben.

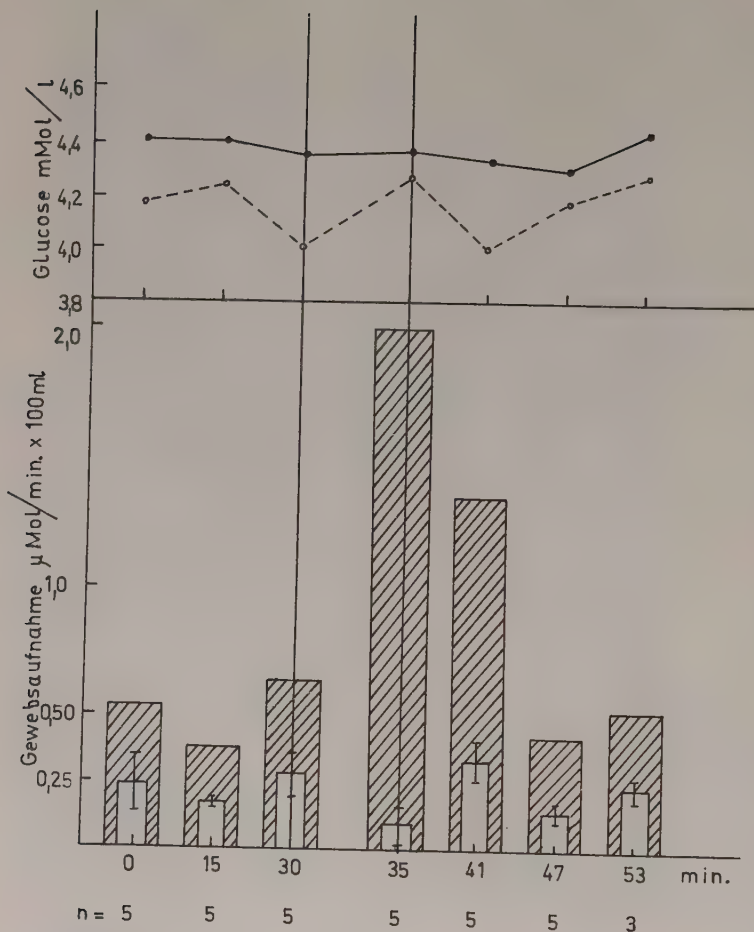


Abb. IX

Verhalten von Glucose (mMol/l) bei Arbeitsversuchen ohne Glucoseinfusion.

Die arteriellen Werte sind als durchgezogene Linie, die venösen Werte als gestrichelte Linie dargestellt.

Die untere Hälfte der Abb. zeigt das Verhalten der a-v Differenzen $\pm$ S.E.M. (helle Säulen) sowie die Gewebsaufnahme (schraffierte Säulen).

b) Lactat

Das Verhalten des Lactats ist aus Tab. XI zu entnehmen.

Die arteriellen Ruhekonzentrationen betrugen 0,66, 0,68 und 0,58 mMol/l. Unter der Arbeit stieg der Spiegel auf 0,76 mMol/l, um dann in der Erholungsperiode bis zur 18. min. wieder auf 0,63 mMol/l abzufallen, das entspricht in etwa dem Ausgangswert.

Alle venösen Lactatwerte lagen über den arteriellen. In Ruhe ergaben sich Spiegel von 0,79, 0,84 und 0,72 mMol/l. Die Arbeit brachte einen Anstieg der venösen Spiegel um das Dreifache auf 2,12 mMol/l. In der folgenden Erholungszeit sanken die Werte annähernd linear ab, um in der 18. min. nach Arbeitsende wieder auf 0,78 mMol/l zu sein.

Die a-v Differenzen in Ruhe maßen -0,12, -0,15 und -0,12 mMol/l. Die während der Arbeit auf -1,36 mMol/l vergrößerte a-v Differenz ergibt, mit der Durchblutung multipliziert, auch hier eine gewaltige Lactatproduktion. Die a-v Differenzen nahmen langsam wieder ab, ebenso wie die Gewebsabgabe an Lactat. Diese war bis zur 12. Erholungsminute noch deutlich gesteigert und lag erst in der 18. min. nach Arbeitsende wieder im Ausgangsbereich.

L a c t a t (ohne Glucosebelastung)					mMol/l			
		R u h e			Arbeit	E r h o l u n g		
		0	15	30		6	12	18
L.Chr.	a	0,83	0,92	0,75	1,20	1,20	0,89	0,75
	v	0,90	0,96	0,77	3,07	1,83	1,28	0,99
	a-v	-0,07	-0,04	-0,02	-1,87	-0,63	-0,39	-0,24
R.G.	a	0,31	0,29	0,25	0,38	0,29	0,36	0,27
	v	0,46	0,55	0,51	1,06	0,78	0,62	0,43
	a-v	-0,15	-0,26	-0,26	-0,068	-0,49	-0,26	-0,16
F.J.	a	0,73	0,80	0,72	0,59	1,08	0,93	0,83
	v	0,94	1,06	0,90	2,73	2,30	1,69	0,86
	a-v	-0,19	-0,26	-0,18	-2,14	-1,22	-0,76	-0,03
W.E.	a	0,79	0,72	0,69	0,90	0,53	0,62	0,70
	v	0,87	0,79	0,72	1,65	1,02	1,15	0,85
	a-v	-0,08	-0,07	-0,05	-0,75	-0,49	-0,53	-0,15
n		4	4	4	4	4	4	4
$\bar{a}$		0,66	0,68	0,58	0,76	0,77	0,70	0,63
$\bar{v}$		0,79	0,84	0,72	2,12	1,52	1,18	0,78
$\overline{a-v}$		-0,12	-0,15	-0,12	-1,36	-0,70	-0,48	-0,14
S.		0,0	0,1	0,1	0,6	0,3	0,1	0,1
S.E.M.		0,0	0,05	0,05	0,3	0,15	0,05	0,05
p		< 0,01	< 0,01	< 0,01		N.S.	< 0,05	< 0,01
Durchblutung $\frac{\text{ml}}{\text{min.}} \times 100 \text{ ml Gewebe}$				2,26	20,2	4,0	2,89	2,31
Gewebsabgabe		0,28	0,34	0,28	27,4	2,80	1,39	0,33
$\mu\text{Mol/min.} \times 100 \text{ ml Gewebe}$								

Tab. XI

Verhalten von Lactat (mMol/l) bei Arbeitsversuchen ohne Glucoseinfusion bei 4 männlichen Probanden.

Angegeben sind die arteriellen (a) und die venösen (v) Werte sowie die arterio-venösen (a-v) Differenzen.

$\bar{a}$, $\bar{v}$, $\overline{a-v}$ bedeuten jeweils die Mittelwerte.

Die Gewebsabgabe ist in $\mu\text{Mol/min.} \times 100 \text{ ml Gewebe}$ angegeben.

c) Insulin

Das Verhalten von Insulin ist aus Tab. XII und Abb. X zu entnehmen.

Als arterielle Mittelwerte ergaben sich in Ruhe Größen von 22,1 $\mu\text{U/ml}$ (0 min.), 21,7 $\mu\text{U/ml}$ (15 min.) und 21,2 $\mu\text{U/ml}$ (30 min.). Diese Werte stehen in Einklang mit den in der Literatur angegebenen Normalwerten (YALOW and BERSON). Die Spiegel schwankten im Einzelfall zwischen 4,5 $\mu\text{U/ml}$ als niedrigstem und 56 $\mu\text{U/ml}$ als höchstem Wert. Interessanterweise handelte es sich bei letzterem Fall um einen Probanden mit ausgeprägter Adipositas. Unter der Arbeit sank der Insulinwert auf 19,8 $\mu\text{U/ml}$ sowie in der 6. Erholungsminute auf 18,9 $\mu\text{U/ml}$; 12 min. nach Arbeitsende war der arterielle Spiegel mit 20,8 $\mu\text{U/ml}$ wieder im Ausgangsbereich.

Die venösen Insulinpegel lagen im Mittel in Ruhe ständig unter den arteriellen; mit 20,5 $\mu\text{U/ml}$, 19,6 $\mu\text{U/ml}$ und 19,2 $\mu\text{U/ml}$ zeigte sich nach Legen der Katheter eine leicht fallende Tendenz, obwohl alle Werte, bezieht man den Fehlerbereich der Methode mit ein, durchaus um einen Mittelwert schwanken könnten. Unter der Arbeit stieg der venöse Spiegel gering auf 19,9 $\mu\text{U/ml}$, in der 6. min. nach Arbeitsende sogar auf 21,3 $\mu\text{U/ml}$. Zu beiden Zeitpunkten lag der venöse Wert über dem arteriellen. Erst in der 12. min. war die venöse Konzentration wieder unter die arterielle abgesunken.

Bevor das Verhalten der a-v Differenzen beschrieben wird, sei noch einmal darauf hingewiesen, daß bei der geringen Zahl der untersuchten Fälle und einem Variationskoeffizienten (VK) von 18,1 % statistisch verwertbare Angaben noch nicht zu erheben sind. Die hier gewonnenen Ergebnisse sind aber als Bestätigung der unter "Arbeitsversuche mit Glucoseinfusion" gefundenen Aussage zu verstehen.

Auch hier fanden sich in 3 Fällen in Ruhe negative a-v Differenzen, allerdings überwogen im Mittel mit +1,5 , +2,1 und +2,0 $\mu\text{U/ml}$ die positiven Werte.

Als wichtigster Befund ergab sich unter der Arbeit im Mittel eine Umkehrung der vorher positiven a-v Differenzen. Mit -0,12 $\mu\text{U/ml}$ war dieser Wert aber nicht signifikant verschieden. Betrachtet man die Einzelfälle, so fand sich nur in 2 von 5 Fällen eine Verkleinerung der a-v Differenz; dies könnte aber damit erklärt werden, daß die geringen Schwankungen der Seruminsulinwerte bei Arbeit im Rahmen der methodischen Fehlerbreite nicht erfaßt werden. Gemittelt war auch in der 6. min. nach Arbeitsende eine mit -2,5 $\mu\text{U/ml}$ noch deutlichere negative a-v Differenz anzutreffen. Nach 12 min. Erholung lag die a-v Differenz mit +0,9 $\mu\text{U/ml}$ wieder im positiven Bereich. Die 18 min. Werte wurden wegen der geringen Anzahl der Meßwerte nicht berücksichtigt.

Die Gewebsaufnahme bzw. -abgabe von Insulin ist wieder in schraffierten Säulen in der unteren Hälfte von Abb. X dargestellt.

I n s u l i n (ohne Glucosebelastung) $\mu\text{U/ml}$

		R u h e			Arbeit	E r h o l u n g		
		0	15	30		6	12	18
L.Chr.	a	49	49	56	40	36	39,5	42,0
	v	53	49,5	38,5	42,5	44,5	39,5	43,5
	a-v	-4	-0,5	+17,5	-2,5	-8,5	0	-1,5
R.G.	a	4,9	11,2	4,5	9,6	9,9	10,0	4,9
	v	8,8	10,0	8,4	5,9	8,0	6,8	3,8
	a-v	-3,9	+1,2	-3,9	+3,7	+1,3	+3,2	+1,1
F.J.	a	19	16	16,0	26,2	21,5	21,8	17,3
	v	12	14	17,4	22,0	20,2	21,6	11,5
	a-v	+7	+2	-1,4	+4,2	+1,3	+0,2	+5,8
S.F.	a	22,5	14,5	16,4	7,0	7,6	16,9	
	v	12,1	13,5	16,0	16,0	19,0	16,0	
	a-v	+10,4	+1,0	+0,4	-9,0	-11,4	+0,9	
W.E.	a	15,2	18,2	13,2	16,5	20	16,3	15,8
	v	17,0	11,0	15,8	13,5	15	15,9	15,6
	a-v	-1,8	+7,2	-2,6	+3,0	+5	+0,4	+0,2
n		5	5	5	5	5	5	4
$\bar{a}$		22,1	21,7	21,2	19,8	18,9	20,8	20,0
$\bar{v}$		20,5	19,6	19,2	19,9	21,3	19,9	18,9
$\overline{a-v}$		+1,5	+2,1	+2,0	-0,12	-2,5	+0,9	+1,1
S.		5,9	2,6	7,2	5,0	6,3	8,4	3,0
S.E.M.		2,6	1,2	3,5	2,2	2,7	3,8	1,3
p		N.S	N.S	N.S			N.S	N.S
Durchblutung $\frac{\text{ml}}{\text{min.}} \times 100 \text{ ml Gewebe}$				2,26	20,2	4,0	2,89	2,31
Gewebsaufnahme $\mu\text{U/min.} \times 100 \text{ ml Gewebe}$		3,39	4,75	4,45	-2,52	-10,0	2,60	2,55

Tab. XII

Verhalten von Insulin ($\mu\text{U/ml}$) bei Arbeitsversuchen ohne Glucose-infusion .

Angegeben sind die arteriellen (a) und venösen (v) Werte sowie die arterio-venösen (a-v) Differenzen.

$\bar{a}$, $\bar{v}$, $\overline{a-v}$ bedeuten jeweils die Mittelwerte.

Die Gewebsaufnahme ist in $\mu\text{U/min.} \times 100 \text{ ml Gewebe}$ angegeben.

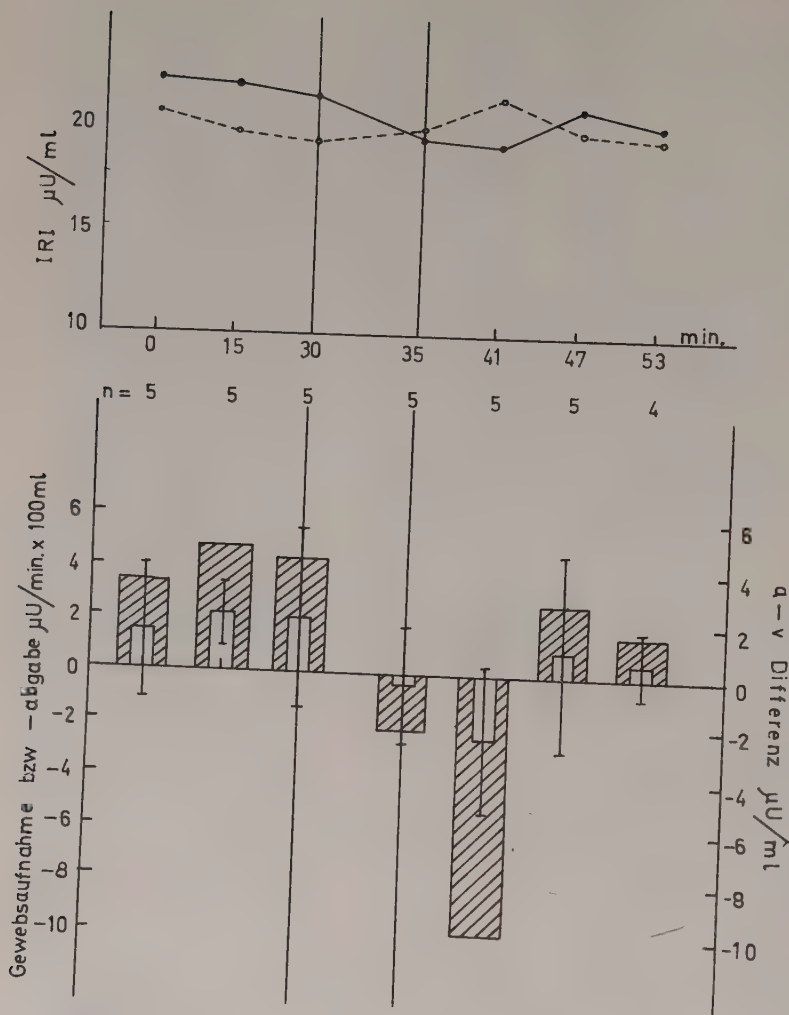


Abb. X

Verhalten von Insulin ($\mu\text{U/ml}$) bei Arbeitsversuchen ohne Glucoseinfusion.

Die arteriellen Werte sind als durchgezogene Linie, die venösen Werte als gestrichelte Linie dargestellt.

Die untere Hälfte der Abb. zeigt das Verhalten der a-v Differenzen $\pm$ S.E.M. (helle Säulen) sowie die Gewebesaufnahme (schraffierte Säulen).

4. Durchblutung

Das Verhalten der Durchblutung ist aus Tab. XIII und Abb. XI ersichtlich.

Die Durchblutung ($\text{ml/min.} \times 100 \text{ ml Gewebe}$) wurde, wie unter "Meßmethoden" beschrieben, mittels der Xenon-clearance bestimmt. Wir gingen bei der Bestimmung der Ruhedurchblutung davon aus, daß diese sich nur unwesentlich ändert. Deshalb mittelten wir den Ruhewert aus den 2 untersuchten Patientenkollektiven: bei 7 Patienten (Arbeitsversuche mit Glucoseinfusion) wurde der 60 min. Wert herangezogen, bei weiteren 4 Patienten (Arbeitsversuche ohne Glucoseinfusion) der 30 min. Wert. Die so errechnete Durchblutungsgröße in Ruhe lag bei $2,26 \text{ ml/min.} \times 100 \text{ ml Gewebe}$. Dieser Wert stimmt mit in der Literatur angegebenen Größen von $2-5 \text{ ml/min.} \times 100 \text{ ml Gewebe}$ überein (LINDBJERG (63), BOLLINGER und LÜTHY (8)). Unter der Muskelarbeit stieg die Durchblutung um das 9fache auf $20,2 \text{ ml/min.} \times 100 \text{ ml Gewebe}$, obwohl der Musculus brachioradialis, in den das Xenon-Depot gesetzt wurde, an der von den Probanden ausgeführten Bewegung nicht maximal beteiligt war, lag der von uns gefundene Wert im Bereich der in der Literatur sehr variabel angegebenen Größen von $20 - 40 \text{ ml/min.}$

Natürlich sank die Durchblutung nach Beendigung der Arbeit wieder ab: so ergaben sich Durchblutungsgrößen von $4,0 \text{ ml/min.} \times 100 \text{ ml Gewebe}$ in der 6. Erholungsminute und $2,89 \text{ ml/min.} \times 100 \text{ ml Gewebe}$ in der 12. min. Nach 18 min. war mit $2,31 \text{ ml/min.} \times 100 \text{ ml Gewebe}$ der Ausgangswert praktisch wieder erreicht.

Der zur Zeit der Arbeit gefundene Durchblutungswert war gegenüber dem Ruhewert signifikant verschieden ($p < 0,001$). Die so ermittelten Durchblutungsgrößen wurden zur Berechnung der Gewebsaufnahme bzw. -abgabe sämtlicher gemessener Parameter benutzt.

	60	A	6	12	18
W.G.	1,33	26,2	3,01	2,88	1,96
E.H.	1,08	5,65	1,69	1,92	1,35
B.A.	1,84	20,6	3,54	1,74	1,77
K.J.	1,56	12,9	5,48	3,38	3,14
K.F.	3,26	33,1	2,56	1,50	1,50
H.M.	2,76	8,4	2,90	2,92	2,96
R.G.	1,99	24,7	2,72	3,25	2,52

	30	A	6	12	18
L.Chr.	3,10	12,8	9,24	4,65	3,20
F.J.	3,54	13,0	7,52	2,81	2,47
S.F.	2,00	40,2	3,98	3,21	2,64
W.E.	2,14	25,7	3,02	1,55	1,78

$\bar{x}$	2,26	20,2	4,0	2,89	2,31
-----------	------	------	-----	------	------

S.	0,76	10,3	2,2	0,92	0,64
S.E.M.	0,23	3,1	0,66	0,27	0,19
p		<0,001	<0,025	N.S	N.S
n	11	11	11	11	11

Tab. XIII

Durchblutung in ml/min. x 100 ml Gewebe vor, während und nach muskulärer Arbeit.

Im oberen Teil der Tabelle finden sich die Werte der Probanden mit Glucoseinfusion, im unteren diejenigen der Arbeitsversuche ohne Glucoseinfusion.

Der Mittelwert $\bar{x}$ wurde aus beiden Kontingenten errechnet (insgesamt 11 Fälle).

Weiter angegeben sind die Standardabweichung S, die mittlere Standardabweichung S.E.M.

Die Signifikanzen p wurden gegen den Ruhewert berechnet.

n ist die Anzahl der untersuchten Fälle.

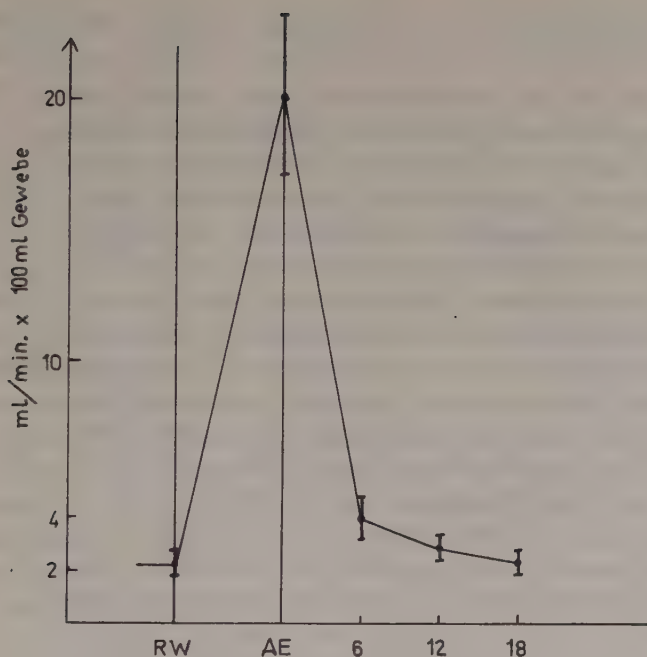


Abb. XI

Durchblutung der Unterarmmuskulatur (ml/min. x 100 ml Gewebe).

Dargestellt ist die mittlere Durchblutungsgröße der Muskulatur $\pm$ S.E.M. (11 Fälle).

Die Durchblutung wurde fortlaufend registriert, angegeben sind jedoch nur die Werte zur Zeit der Blutentnahme.

RW = Wert zur Zeit Ruhe

AE = Wert zur Zeit Arbeitsende

IV. DISKUSSION

Der Energiebedarf für eine Muskelarbeit wird neben NFS vorwiegend durch Glucoseutilisation als hauptsächliche Brennstoffquelle gedeckt. Es ist bekannt, daß Muskelarbeit die Glucoseutilisation steigert (siehe Einleitung), und zwar gilt dies sowohl für gesunde, diabetische und pankreatektomierte Laboratoriumstiere (INGLE et al. (53), GOLDSTEIN et al. (39), INGLE (52, 54)), als auch für den Menschen mit normaler und diabetischer Stoffwechsellage (JOSLIN et al. (56), PETERS et al. (72)). Letzteres steht in Übereinstimmung mit der alten klinischen Erfahrung, daß Muskelarbeit beim Diabetiker den Bedarf an exogenem Insulin vermindert (STRANDELL (92), ERREBO-KNUDSEN (31), SANDERS et al. (88)). Ähnliches wurde bei Experimenten am Tier sowohl in vivo als auch in vitro gefunden (INGLE et al. (53), FRITZ (34)). Aus diesem Grund ist muskuläre Arbeit neben Diät und Insulin einer der 3 Grundpfeiler jeder Diabetestherapie. Offen bleibt die Frage, wie diese 3 Faktoren zusammenarbeiten und insbesondere, ob der Mechanismus der Arbeitswirkung bezüglich der gesteigerten Glucoseaufnahme unabhängig von Insulin ist. SANDERS et al. (88) und GOLDSTEIN (36, 37, 38, 39) haben das in ihren Arbeiten nahegelegt, während COUTURIER (23) demgegenüber für die gesteigerte Glucoseaufnahme in die Muskulatur des Hundes sowohl hämodynamische als auch hormonähnliche Faktoren, wie die NSILA, welche die Permeabilität für Glucose sowohl im Muskel als auch im Fettgewebe erhöhen kann, verantwortlich macht.

Ziel unserer Studien war es, den Einfluß bzw. das Verhalten von Insulin in der Peripherie - vor, während und nach muskulärer Arbeit - beim Menschen zu überprüfen.

Da die arteriellen Insulinspiegel während einer Muskelarbeit keinesfalls ansteigen, sondern eher abfallen (COCHRAN et al. (22) usw.), ist ein direkter Einfluß von pankreatischem Insulin unwahrscheinlich. Vielmehr müßte es sich um

extrapankreatisches Insulin handeln, das an irgendeiner Stelle gespeichert und bei Muskelarbeit schnell verfügbar ist.

Daß Insulin an Gewebe gebunden werden kann, wurde bereits von KRAHL (59) in vitro und von RAFAELSON et al. (76) auch in vivo gezeigt: das führte zu der Vorstellung, daß sich Insulin, ähnlich wie andere Hormone, mit einem spezifischen Rezeptor an der Zellmembran verbindet. Ob diese Verbindung stabil oder labil ist, ist strittig: am Rattenherz kann Insulin schnell mit einem insulinfreien Perfusat weggespült werden (BLEEHEN and FISHER (7)), während die Bindung an das Rattenzwerchfell nicht reversibel ist (STADIE et al. (91)). Früher wurde allgemein angenommen, daß diese in vivo Bindung von Insulin und sein nachfolgender Abbau keine extrapankreatische Speicherung von Insulin ermöglicht. Die Arbeitsgruppe um RASIO, welche in den letzten Jahren intensiv auf diesem Gebiet arbeitete (78, 79, 81, 82), korrigierte diese Vorstellung zuerst beim Tier und kürzlich auch beim Menschen. RASIO infundierte Hunden radioaktives Insulin und erhielt positive arterio-venöse Gradienten und ebensolche Lymphwerte für Insulin. Nach einer schnellen Infusion von nicht markiertem Insulin resultierte eine Umkehr der a-v Differenz. Ähnliches zeigte sich unter dem Einfluß von Glucose, wobei dieser Effekt nicht durch endogenes Insulin vermittelt wurde. Die Autoren folgern daraus, daß die Kapillarendothelzellen markiertes Insulin adsorbieren und es mit nicht markiertem austauschen bzw. es unter dem Einfluß von Glucose freisetzen können (78, 79). Vor kurzem veröffentlichte Studien beim Menschen ergaben ähnliche Resultate (82). Es wurde die Insulinfixation und die Glucoseaufnahme am Unterarmgewebe gesunder Menschen gemessen. Während einer intraarteriellen Infusion von kleinen Insulinmengen stieg die Insulinfixation signifikant an, ein Effekt auf die Glucoseaufnahme wurde jedoch nicht beobachtet. Zwischen der Konzentration des arteriellen Plasmainsulins und der Fixation des Insulins im Gewebe ließ sich eine enge

Korrelation feststellen. Eine nachfolgende intraarterielle Glucoseinjektion ergab eine Umkehr der vorher positiven arterio-venösen Gradienten der Insulinkonzentration im Plasma. Die Autoren deuten die Ergebnisse so, daß große Mengen von zirkulierendem Insulin an das Gewebe des Unterarmes gebunden werden können, ohne daß sie einen Effekt auf die Glucoseaufnahme ausüben. Sie glauben, daß diese Bindung an den Gefäßendothelien stattfindet und daß die Fixation bei Steigerung der Konzentration der Blutglucose reversibel ist. Die geschilderten Befunde lassen also nicht daran zweifeln, daß Insulin peripher gespeichert und wieder abgegeben werden kann.

Unsere Ergebnisse stimmen damit völlig überein und beweisen darüber hinaus, daß dieser Effekt der peripheren Insulinfreisetzung auch unter einer Muskelarbeit zustande kommt. Wir führten diese Studien unter 2 verschiedenen Bedingungen durch: einmal während kontinuierlicher Glucoseinfusion, um die Konzentration für Glucose und damit für Insulin zu erhöhen und zum anderen unter Grundumsatzbedingungen.

Im ersten Fall ergaben sich in Ruhe stets positive arterio-venöse Differenzen, im Mittel $+9,2 \mu\text{U/ml}$ für Insulin und dementsprechend eine Gewebsaufnahme bzw. -fixation von $21,3 \mu\text{U/min.} \times 100 \text{ ml Gewebe}$. Dieser relativ hohe Betrag erklärt sich aus dem gesteigerten endogenen Insulinangebot und stimmt mit den Ergebnissen von RASIO (82) überein. Nach 5 min. Arbeit änderten sich die Verhältnisse in eindrucksvoller Weise: der venöse Insulinspiegel stieg über den etwa gleichbleibenden arteriellen Wert, wodurch die a-v Differenz negativ wurde. Mit einem mittleren Wert von $-12,5 \mu\text{U/ml}$ war der Wert signifikant unterschieden von denen in der Ruhe- und Erholungsphase ($p < 0,005$). Unter Berücksichtigung der Durchblutung gestaltete sich das Ergebnis hoch signifikant ($p < 0,001$). Die Insulinabgabe von $252,5 \mu\text{U/min.} \times 100 \text{ ml Gewebe}$ zeigt, daß ein großer Betrag freigesetzt wurde. In der Erholungsphase kehrten die Verhältnisse schnell wieder zur Ruhesituation zurück.

Unter physiologischen Bedingungen wurde erwartungsgemäß weniger Insulin peripher aufgenommen, da dieser Vorgang proportional zum Angebot von Glucose erfolgt. Die mittlere a-v Insulindifferenz betrug unter Grundumsatzbedingungen + 1,86 $\mu\text{U/ml}$ und die Gewebsaufnahme 4,1 $\mu\text{U/min.} \times 100 \text{ ml}$. Auch ohne Glucoseinfusion, also ohne Erhöhung der Glucose- und Insulinspiegel im Blut, fand sich während der Arbeit eine Umkehr der a-v Insulindifferenz und somit eine Gewebeabgabe von Insulin, die mit -2,52 $\mu\text{U/min.} \times 100 \text{ ml}$ Gewebe wesentlich geringer ausgeprägt war als bei den Versuchen mit Glucoseinfusion. Diese negative a-v Differenz blieb bis zur 6. min. nach Arbeitsende bestehen, die Rückkehr zu positiven a-v Gradienten erfolgte erst in der 12. Erholungsminute. In nachfolgenden Untersuchungen einer größeren Anzahl von Patienten (6) fanden sich ähnliche Resultate, welche signifikant waren. Es scheint sich unter Grundumsatzbedingungen um eine verzögerte und längerdauernde Freisetzung von Insulin zu handeln.

Als hervorragendster Befund aus unseren Untersuchungen ergab sich bei beiden Versuchsserien eine Freisetzung von immuno-reaktivem Insulin während einer Muskelarbeit von peripheren Bindungsstellen in das venöse Blut.

Im Widerspruch dazu steht die Arbeit von BUTTERFIELD et al. (10), welcher nach einer intraarteriellen Injektion von markiertem J^{131} -Insulin einen erhöhten Insulin-uptake nach Arbeit findet. Die Versuchsbedingungen lassen unserer Meinung nach keine quantitativen Aussagen zu, da Insulin nur venös gemessen wurde. Die Schlußfolgerungen aus dieser Studie erscheinen daher zweifelhaft, zumal der Autor in einer neueren Arbeit (RASIO, BUTTERFIELD et al. (82)) ebenfalls über eine Umkehrung der a-v Differenz von Insulin nach intraarterieller Glucoseinfusion berichtete. Ein weiterer Einwand wäre, daß die erhöhten venösen Insulinspiegel nach Arbeit durch vermehrte Flüssigkeitsverschiebung in den interstitiellen Raum vorgetäuscht werden. Eine derartige Flüssigkeitsverlagerung

müßte sich zumindest angedeutet bei anderen Metaboliten zeigen, z.B. Glucose und NFS. Gerade der gegenteilige Effekt war jedoch zu beobachten. Die venösen Spiegel für Glucose und NFS fielen während der Arbeit ab und zeigten auch in den ersten Minuten der Erholungsphase keinen jähen Anstieg, der als mögliche Rückresorption vom EZR in den venösen Schenkel zu deuten wäre. Außerdem konnten FRANCKSON et al. (32) nachweisen, daß auch während einer längerdauernden Arbeit die Größe des EZR gleich bleibt.

Die vorliegenden Untersuchungen können nicht klären, ob die Insulinaufnahme bzw. -bindung an den Blutzellen, den Kapillarendothelzellen, im Interstitium oder an der Wand von Muskel- bzw. Fettzellen stattfindet. Allerdings bieten sich die Kapillarendothelien als naheliegend an, zumal ja der reversible Effekt der Fixation sofort zu einer Erhöhung der venösen Insulinspiegel führt (RASIO et al. (79)). Die große Oberfläche der kapillaren Blutbahn sowie der enge Kontakt des zirkulierenden Insulins mit den Endothelzellen ist für eine optimale Adsorption ideal geeignet. Es gibt keinen Beweis, daß Insulin an Blutzellen gebunden wird. Insulin kann allerdings Plasmamembranen durchdringen (LASCOWSKI et al. (62), SPETH et al. (90)), somit kann man das Hormon sowohl im Interstitium als auch in der Zelle nachweisen, wo es entweder unverändert vorliegt oder enzymatisch abgebaut wird. Tatsächlich wurde Insulin in seiner immunoreaktiven Form intrazellulär nachgewiesen (GRIMMINGA et al. (42)), zum anderen wurden Insulin abbauende Aktivitäten in nahezu allen Geweben gefunden (MIRSKY (66)). Wenn aber Insulin in größerem Umfang extravasal aufgenommen wird, so muß es sich vermehrt in der Lymphe nachweisen lassen, weil auch die Lymphkapillaren für Insulin permeabel sind (RASIO (80)). Da wir verständlicherweise aus technischen Gründen nicht in der Lage waren, Messungen der Insulinspiegel in der Lymphe des Menschen vorzunehmen, können wir uns nur an RASIOs (79) Angaben am Tier halten, der

konstante Insulinspiegel in der Lymphe fand, die weit unter den venösen Spiegeln lagen. Somit erscheint es wenig wahrscheinlich, daß der extravaskuläre Raum als Ort der Speicherung in Frage kommt.

Es könnte eher so sein, daß durch eine Bindung von Insulin an die Kapillaren eine größere Verschiebung des Hormons in den interstitiellen Raum verhindert wird und auf diese Weise dem Phänomen ein regulativer Effekt auf die Glucoseutilisation zukommt, weil eine Glucoseaufnahme in die Zelle nur dann stattfindet, wenn Insulin im Interstitium vorhanden ist.

Bei unseren Arbeitsversuchen ohne Glucoseinfusion fand sich in Ruhe eine in der Norm liegende Glucoseaufnahme. Auch andere Untersucher fanden keinen Effekt auf die Glucoseaufnahme, solange arteriell zugefügte Insulindosen sich in einem physiologisch kleinen Bereich hielten, obwohl gleichzeitig die Insulinfixation stieg (RASIO et al. (82), MEADE et al. (64), ZIERLER und RABINOWITZ (98), POTZEWSKY et al. (75)). Das bedeutet, daß Insulin in kleinen Mengen, obwohl es aus dem Kreislauf verschwindet, offensichtlich die Glucoseaufnahme auf zellulärer Ebene nicht beeinflußt. Das drückt sich auch darin aus, daß die Lymphspiegel für Insulin unter den genannten Bedingungen nicht stiegen (RASIO (78), CAMU et al. (18)). Andererseits steigt die Glucoseaufnahme, wenn größere pharmakologische Mengen an Insulin infundiert werden (BUTTERFIELD et al. (16), ZAMPA et al. (97)). Es ergab sich sogar eine signifikante Korrelation zwischen dem fixierten Insulin und der folgenden Steigerung der Glucoseaufnahme (BUTTERFIELD (12)). Die Glucoseaufnahme wird auch gesteigert, wenn man die endogenen Insulinspiegel durch Zufuhr von Glucose erhöht, gleichgültig, ob dies oral (BUTTERFIELD (13), (15), (16)) oder intravenös (CHRISTENSEN et al. (21), BUTTERFIELD et al. (11)) durchgeführt wird. Diese Auswirkung auf die Glucoseaufnahme ist zweifellos vom Vorhandensein zirkulierenden Insulins abhängig. Unter diesen Bedingungen wird das

Gleichgewicht, das im physiologischen Bereich besteht, durchbrochen. Auch wir fanden bei den Arbeitsversuchen mit durch Glucosegabe erhöhten Insulinspiegeln eine auf etwa das Doppelte der Normalwerte gesteigerte Glucoseaufnahme, die wir auf den geschilderten Mechanismus zurückführen.

Schwieriger in der Interpretation war die erhöhte Glucoseaufnahme unter der Arbeit. Von Beginn der Arbeit an strömte vermehrt Glucose in die Zelle. Das änderte sich auch zu Beginn der Erholungsphase nicht, wie aus Untersuchungen anderer Autoren hinlänglich bekannt ist (GOLLNICK (40), KEUL et al. (57), SANDERS et al. (88), DIETERLE (26)). Da seit den Untersuchungen HULTMANS und BERGSTRÖMS (49, 5) bekannt ist, daß die Kohlehydratverbrennung großteils aus Muskelglykogenreserven bestritten wird, dient die aufgenommene Glucose wohl weniger zur Oxydation als zum Neuaufbau von Glykogen. Als Ausdruck der Kohlehydratverbrennung fanden wir unter der Arbeit in allen Fällen eine starke Lactatproduktion, die nach Beendigung der Arbeit allmählich wieder abfiel.

Die Zelle ist jedoch in der Lage, die einströmende Glucose zu phosphorylieren und in den Embden-Meyerhoff-Zyklus einzuschleusen. Das gewinnt sicher dann gesteigerte Bedeutung, wenn die Glykogenvorräte verbraucht sind. Da bei unseren Untersuchungen die Glucoseaufnahme zu keinem Zeitpunkt so groß war wie unter der Arbeit, liegt nahe, daß bei der von den Probanden durchgeführten Arbeit dieser Weg zum Teil eingeschlagen wurde. Es ist vorstellbar, daß etwas von dem unter der Arbeit peripher freigesetzten Insulin in die interstitielle Flüssigkeit diffundiert und die Zellglucoseaufnahme stimuliert. Die Untersuchungen von COUTURIER (23), der bei Arbeitsversuchen am Hund einen signifikanten Anstieg der NSILA in der Lymphe fand, könnten in diesem Sinne gedeutet werden. Ähnliche Beweise für immunreaktives Insulin stehen allerdings aus.

Diese Erklärung für die gesteigerte Glucoseaufnahme unter Muskelarbeit wird durch unsere Befunde gestützt: zum Zeitpunkt der größten peripheren Insulinfreisetzung fand sich auch die größte Glucoseaufnahme. Körpereigenes Insulin könnte somit eine zumindest teilweise Rolle in der Regulation der Substrataufnahme während einer Muskelarbeit spielen. Einen weiteren Beweis erbringen BUTTERFIELDS (15) Untersuchungen, der bei normalen Versuchspersonen eine gesteigerte Glucoseaufnahme nach Arbeit in der Unterarmmuskulatur fand, dies jedoch bei 2 insulinabhängigen Patienten, denen das Insulin entzogen war, vermißte. In einer anderen Studie (2) ergab sich ein additiver Effekt von Arbeit und Insulin auf die Glucoseaufnahme.

Eine weitere Möglichkeit für die gesteigerte Substratversorgung der Muskulatur während der Arbeit liegt in hämodynamischen Mechanismen (COUTURIER et al. (23), WHICHELOW et al. (95), MORGAN et al. (67), NIKKILÄ et al. (71)). Die Durchblutung der Muskulatur steigt sofort nach Beginn der Arbeit steil an: wir fanden am Unterarm eine Erhöhung der Ruhedurchblutung auf das 9fache (von 2,26 ml/min. in Ruhe auf 20,2 ml/min. x 100 ml Gewebe bei Arbeit). Ebenso fällt die Durchblutung nach Beendigung der Arbeit wieder schnell auf den Ausgangswert. Möglicherweise wird mit der gesteigerten Durchströmung die Substratversorgung der Muskulatur verbessert. Bekanntlich sind in Ruhe viele Kapillaren des Muskelbettes geschlossen. Sie öffnen sich durch verschiedene vasoaktive Substanzen bzw. während einer Muskelarbeit (ARTURSON (1), KROGH (61), GRANT (41)) und vergrößern somit die zum Stoffaustausch bereitstehende Oberfläche. KJELLMER et al. (58) nehmen eine gesteigerte Kapillarpermeabilität während Muskelarbeit an. HYMAN et al. (51) haben Beweise dafür vorgelegt, daß im Muskel 2 Durchflußwege, die verschieden gesteuert werden können, existieren. BARLOW et al. (3) haben an Katzen demonstriert, daß es 2 Ernährungskreisläufe in der Skelettmuskulatur gibt, einen, welcher die

Muskelfasern und einen anderen, welcher die intramuskulären Septen und Sehnen versorgt. Falls die Arbeit den Blutstrom, der hauptsächlich zu den Muskelfasern fließt, erhöht, wäre eine vergrößerte Oberfläche für die Insulinwirkung vorhanden: dies wird durch die Arbeit von GARRETT (35) gestützt. Auf diese Weise könnten hämodynamische Faktoren und hormonelle Faktoren, wie Insulin, zusammenarbeiten. Unsere Experimente am Unterarm können dies nicht klären, weil nicht zwischen verschiedenen Durchblutungstypen unterschieden werden kann. Deshalb muß die aufgestellte Hypothese Spekulation bleiben. Die Beobachtung, daß bei Hyperthyreotikern mit erhöhter peripherer Durchblutung die Glucoseaufnahme nicht gesteigert ist (BUTTERFIELD (14)), ist jedoch ein indirekter Hinweis, daß eine erhöhte Durchblutung allein noch zu keiner erhöhten Glucoseaufnahme in die Muskulatur führt.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden Untersuchungen zur Frage des "insulinähnlichen" Muskelfaktors durchgeführt. Mittels der Unterarmmethode wurden bei stoffwechselgesunden Männern in Ruhe, während einer definierten Arbeit und in der anschließenden Erholungsphase arterio-venöse Differenzen für Glucose, Lactat, Fettsäuren, Glycerin und Insulin unter Ruhe- und Arbeitsbedingungen gemessen.

Es wurden 2 Gruppen gebildet. In der einen Gruppe ($n = 6$) wurden die geschilderten Untersuchungen unter einem erhöhten steady state für Glucose durchgeführt, um dadurch die Insulinspiegel im Blut in gut meßbare Bereiche anzuheben. Die zweite Versuchsserie ($n = 5$) erfolgte unter Grundumsatzbedingungen.

Während der Arbeit war eine deutlich gesteigerte Aufnahme für Glucose und NFS zu beobachten sowie eine gesteigerte Gewebsabgabe von Lactat. Als hervorragendster Befund ergab sich während der Arbeit ein Anstieg der venösen Insulinspiegel über die arteriellen. Zu allen übrigen Zeitpunkten lagen die arteriellen Insulinspiegel über den venösen.

Dies wird als Insulinfreisetzung in der Peripherie interpretiert, bedingt durch die Muskelarbeit. Unter Berücksichtigung der erhöhten Durchblutung resultierte eine ganz beträchtliche Insulinfreisetzung.

Es wird die Hypothese aufgestellt, daß diese Insulinfreisetzung während einer Muskelarbeit in Zusammenhang mit der erhöhten Substrataufnahme steht.

VI. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ARTURSON, G. and J. KJELLMER:
Capillary permeability in skeletal muscle
during rest and activity.
Acta Physiol. Scand. 62: 41, (1964)
2. ARVILL, A.:
Relationship between the effects of
contraction and insulin on the metabolism
of the isolated levator ani muscle of the
rat.
Acta endocrin. 56: Suppl. 122, 27, (1967)
3. BARLOW, T. E., A. L. HAIGH and D. N. WALDER:
Evidence for two vascular pathways in
skeletal muscle.
Clin. Sci. 20: 367, (1961)
4. BERGSTRÖM, J. and E. HULTMAN:
Muscle glycogensynthesis after exercise:
an enhancing factor localized to muscle
cells in man.
Nature (Lond.), 210: 309, (1966)
5. BERGSTRÖM, J. and E. HULTMAN:
The effect of muscle exercise on muscle
glycogen and electrolytes in normales.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 18: 16, (1966)
6. BIRKNER, B., P. DIETERLE:
Weitere Studien zum Insulinmetabolismus bei
Arbeitsversuchen ohne Glucose.
Publikation in Vorbereitung.

7. BLEEHEN, N. M. and R. B. FISHER:
The action of insulin on the isolated rat heart.
J. Physiol. 123: 260, (1954)
8. BOLLINGER, A. and E. LÜTHY:
Blood viscosity and blood flow in the human forearm.
Helv. med. Acta 34: 255, (1968)
9. BURR, J., W. HUDSON, D. PAGE and H. P. TAFT:
The response to intravenous glucose infusion in normal and diabetic subjects.
Diabetologia 6: 575, (1970)
10. BUTTERFIELD, W. J. H., M. E. ABRAMS, G. STERKY and M. J. WHICHELOW:
Effect of exercise on peripheral uptake of J^{131} insulin and glucose in nondiabetics.
Metabolism 21: 36, (1972)
11. BUTTERFIELD, W. J. H., M. A. ABRAMS, D. J. ST. JOHN and M. J. WHICHELOW:
The intravenous glucose tolerance test.
Peripheral disposal of the glucose load in controls and diabetics.
Metabolism 16: 19, (1967)
12. BUTTERFIELD, W. J. H., C. G. GARRATT and M. J. WHICHELOW:
Peripheral hormone action: Studies on the clearance and the effect of (J^{131}) iodo-insulin in the peripheral tissues of normal, acromegalic and diabetic subjects.
Clin. Sci. 24: 331, (1963)

13. BUTTERFIELD, W. J. H., T. HANLEY and
M. J. WHICHELOW:

Peripheral metabolism of glucose and free
fatty acids during oral glucose tolerance
tests.

Metabolism 14: 851, (1965)

14. BUTTERFIELD, W. J. H. and M. J. WHICHELOW:

Are thyroid hormones diabetogenic? A study
of peripheral glucose metabolism during
glucose infusions in normal subjects and
hyperthyroid patients before and after
treatment.

Metabolism 13: 620, (1964)

15. BUTTERFIELD, W. J. H. and M. J. WHICHELOW:

Effect of diet, sulfonylureas and phenformin
on peripheral glucose uptake in diabetes and
obesity.

Lancet II, 785, (1968)

16. BUTTERFIELD, W. J. H. and M. J. WHICHELOW:

Peripheral glucose metabolism in control
subjects and diabetic patients during
glucose, glucose insulin and insulin
sensivity tests.

Diabetologia 1: 43, (1965)

17. CAMU, F., V. CONARD and E. A. RASIO:

Tissue glucose uptake, tissue insulin uptake
and lymph insulin levels during intra-arterial
infusion of insulin in the hind limb of the
dog.

Diabetologia 6: 39, (1970)

18. CAMU, F. and E. RASIO:
Peripheral glucose uptake in relation to physiological levels of plasma and lymph insulin.
Europ. J. clin. Invest. 2: 188, (1972)
19. CERASI, E. and R. LUFT:
Further studies on healthy subjects with low and high insulin response to glucose infusion.
Acta endocrin. 55: 305, (1967)
20. CERASI, E. and R. LUFT:
The plasma insulin response to glucose infusion in healthy subjects and in diabetes mellitus.
Acta endocrin. 55: 278, (1967)
21. CHRISTENSEN, N. J. and H. ORSKOV:
The relationship between endogenous serum insulin concentration and glucose uptake in the forearm muscles of nondiabetics.
J. clin. Invest. 47: 1262, (1968)
22. COCHRAN, B., E. P. MARBACH, R. POUCHER, T. STEINBERG and G. GWINUP:
Effect of acute muscular exercise on serum immunoreactive insulin concentration.
Diabetes 15: 838, (1966)
23. COUTOURIER, E., F. CAMU, E. RASIO and V. CONARD:
Insulin distribution and glucose uptake during muscular exercise in the hind limb of the dog.
Diabetologia 6: 624, (1970)

24. CURRY, D. L., L. L. BENNETT and G. M. GRODSKY:
Dynamics of insulin secretion by the
perfused rat pancreas.
Endocrinology 83: 572, (1968)
25. DEVLIN, J. G.:
The effect of training and acute physical
exercise on plasma insulin like activity.
Irish J. Med. Sci. 6: 423, (1963)
26. DIETERLE, Ch.:
Zum Muskelstoffwechsel. Substrataufnahme
beim Gesunden unter Grundumsatzbedingungen
und bei kurzzeitiger Belastung.
Inauguraldissertation München 1970
27. DIETERLE, P., C. DIETERLE, P. BOTTERMANN, K. SCHWARZ
und J. HENNER:
In vitro Versuche zur antilipolytischen
Wirkung von Milchsäure.
Diabetologia 5: 238, (1969)
28. DILL, D. B., H. T. EDWARDS and S. MEAD:
Blood sugar regulation in exercise.
Amer. J. Physiol. 111: 21, (1935)
29. DUNCOMBE, W. G.:
The colorimetric determination of
nonesterified fatty acids in plasma.
Clin. Chem. Acta 9, 122, (1964)
30. DULIN, W. E. and J. J. CLARK:
Studies concerning a possible humoral factor
produced by working muscles: its influence
on glucose utilization.
Diabetes 10: 289, (1961)

31. ERREBO KNUDSEN, E. O.:
Diabetes mellitus and exercise.
Thesis (Kbh.), (1948)
32. FRANCKSON, J. M. R., R. VANROUX, R. LECLERCQ,
H. BRUNNENGRABER and H. A. OOMS:
Labelled insulin catabolism and pancreatic
responsiveness during long-term exercise
in man.
Horm. Metab. Res. 3: 374, (1971)
33. FRERICHES, H. und W. CREUTZFELD:
Physiologische und pharmakologische Beein-
flussung der Insulinsekretion.
Med. Klinik 30: 1039, (1971)
34. FRITZ, J. B.:
Amer. J. Physiol. 198: 807, (1960)
35. GARRATT, C. J.:
Studies concerning the peripheral action
of insulin in vivo in man.
Ph. D. Thesis, London, (1965)
36. GOLDSTEIN, M. S.:
Elaboration of a circulating stable
hypoglycaemic factor in severe exercise.
Fes. Proc. 25: 441, (1966)
37. GOLDSTEIN, M. S.:
Humoral nature of the hypoglycaemic factor
of muscular work.
Diabetes 10: 232, (1961)
38. GOLDSTEIN, M. S.:
Humoral nature of hypoglycaemia in
muscular exercise.
Amer. J. Physiol. 200: 67, (1961)

39. GOLDSTEIN, M. S., V. MULLICK, B. HUDDLESTON and R. LEVINE:
Action of muscular work on transfer of sugars across cell barriers: comparison with action of insulin.
Amer. J. Physiol. 173: 212, (1953)
40. GOLLNICK, P. D.:
Exercise, adrenergic blockage and free fatty acid mobilization.
Amer. J. Physiol. 213: 734, (1967)
41. GRANT, R. T.:
Direct observations of skeletal muscle blood vessels (rat cremaster).
J. Physiol. 172: 123, (1964)
42. GRIMMINGA, G. H., V. SASIVIMOLKUL and E. KALLEE:
Nachweis von injiziertem J¹³¹-Insulin im Zellinnern.
Z. Naturforsch. 19 b: 357, (1964)
43. GRODSKY, G. M., L. L. BENNETT, D. SMITH and K. NEMEČEK:
The effect of tolbutamide and glucose on the timed release of insulin from the isolated perfused pancreas.
In: Tolbutamide after Ten Years.
Editors: BUTTERFIELD, W. J. H. and W. VAN WESTERING
ICS 149, 11 Excerpta Medica, Amsterdam
44. HALES, C. N. and P. J. RANDLE:
Immunoassay of insulin with Insulin-Antibody Precipitate.
Biochem. J. 88: 137, (1963)

45. HELMREICH, E. and C. F. CORI:
Studies of tissue permeability.
II. The distribution of pentoses between
plasma and muscle.
J. Biol.Chem. 224: 663, (1957)
46. HEUCKENKAMP, P. U., P. MAIER, K. E. MAIER und
N. ZÖLLNER:
Plasmaglucose- und -insulinspiegel unter
mehrstündiger Glucoseinfusion bei Stoff-
wechselgesunden und Patienten mit
asymptomatischem Diabetes
Verh. dtsh. Ges. Inn. Med. 76: 384, (1970)
47. HOHORST, H. J.:
L-Lactat. Bestimmung mit Lactatdehydrogenase
und DPN.
In: H. U. BERGMAYER, Methoden der enzymati-
schen Analyse, 266, (1962)
48. HOWELL, S. L. and K. W. TAYLOR:
The secretion of newly synthesized insulin
in vitro.
Biochem. J. 162: 922, (1967)
49. HULTMAN, E.:
Studies on muscle metabolism of glycogen
and active phosphate in man with special
reference to exercise and diet.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl. 94:
(1967)
50. HUNTER, W. M. and M. Y. SUKKAR:
Changes in plasma insulin levels during
muscular exercise.
J. Physiol. (Lond.) 196: 110, (1968)

51. HYMAN, C., S. ROSELL, A. ROSEN, R. R. SONNENSCHNIEIN
and B. UVNAS:
Effects of alterations of total muscular
blood flow on local tissue clearance of
radioiodide in the cat.
Acta Physiol. Scand. 46: 358, (1959)
52. INGLE, D. J., E. H. MORLEY and D. J. STETTEN:
Metabolism of glucose in resting and
worked rats.
Amer. J. Physiol. 182: 263, (1955)
53. INGLE, D. J., J. E. NEZAMIS and E. H. MORLEY:
Work output and blood glucose values in
severely diabetic rats with and without
insulin.
Amer. J. Physiol. 165: 469, (1951)
54. INGLE, D. J., J. E. NEZAMIS and K. L. RICE:
Work output and blood glucose values in
normal and diabetic rats subjected to the
stimulation of muscle work.
Endocrinology 46: 505, (1950)
55. ISSEKUTZ, B., H. I. MILLER and K. RODAHL:
Effect of exercise on FFA metabolism of
pancreatectomized dogs.
Amer. J. Physiol. 205: 645, (1963)
56. JOSLIN, E. P., H. F. ROOT, P. WHITE and A. MARBLE:
Treatment of diabetes.
10th ed., Lea and Febinger, Philadelphia
(1959)

57. KEUL, J., E. DOLL und D. KEPPLER:
Zum Stoffwechsel des Skelettmuskels.
I. Glucose, Laktat, Pyruvat und Freie Fettsäuren im arteriellen und venösen Blut der arbeitenden Muskulatur bei Hochleistungssportlern.
Pflügers Arch. 301: 198, (1968)
58. KJELLMER, J.:
The effect of exercise on the vascular bed of skeletal muscle.
Acta Physiol. Scand. 62: 18, (1964)
59. KRAHL, M. E.:
The action of insulin on cells.
169, (1961)
Academic Press, New York, London.
60. KREUTZ, F. H.:
Enzymatische Glycerinbestimmung.
Klin. Wschr. 7: 362, (1962)
61. KROGH, A.:
The anatomy and physiology of capillaries.
61, (1929)
Yale University Press, New Haven.
62. LASKOWSKI, M. J., H. A. HAESSLER, R. P. MIECH,
R. J. PEANASKY and M. LASKOWSKI:
Effect of trypsin inhibitor on passage of insulin on the intestine barrier.
Science 127: 1115, (1958)

63. LINDBJERG, I., O. MUNCK and N. A. LASSEN:
Skeletal muscle blood flow determined by
intramuscular injection of Xe^{133} .
In: Radioaktive Isotope in Klinik und
Forschung.
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin,
Band VI, (1965)
64. MEADE, R. C., H. A. KNEUBUHLER, J. J. BARBORTAK and
W. J. SCHULTE:
Absence of glucose response to physiological
levels of serum insulin.
Diabetes 18: 397, (1969)
65. MILTON, W. S.:
D-Glucose Bestimmung mit Hexokinase und
Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase.
In: H. U. BERGMAYER, Methoden der enzymati-
schen Analyse, 117, (1962)
66. MIRSKY, I. A.:
Metabolic Inhibitors.
Vol. I.: 393, (1963)
Academic Press, New York, London
67. MORGAN, H. E., M. J. HENDERSON, D. M. REGEN and
C. R. PARK:
Regulation of glucose uptake in heart muscle
from normal and alloxan diabetic rats. The
effects of insulin, growth hormone, cortisone
and anoxia.
Ann. New York Acad. Sc. 82: 387, (1959)
68. MOXNESS, K. E., G. E. MOLNAR and W. F. MCGUCKIN:
Exercise and blood glucose concentration in
intact and pancreatectomized dogs.
Diabetes 13: 37, (1964)

69. NEWSHOLME, E. A. and P. J. RANDLE:
Regulation of glucose uptake by muscle.
5. Effects of anoxia, insulin, adrenalin
and prolonged starving on concentration
of hexose phosphates in isolated rat
diaphragms and perfused isolated rat
heart.
Biochem. J. 80: 655, (1961)
70. NIKKILÄ, E. A., M. TASKINEN, T. A. MIETTINEN,
R. PELKONEN and H. POPPIUS:
Effect of muscular exercise on insulin
secretion.
Diabetes 17: 209, (1968)
71. NIKKILÄ, E. A., M. R. TASKINEN, T. MIETTINEN,
R. PELKONEN and H. POPPIUS:
Effect of muscular exercise on plasma
insulin fluxes.
Vortrag: VI. Congress of the International
Diabetes Federation, Stockholm,
2. August 1967
72. PETERS, J. P. and D. VAN SLYKE:
Quantitative Clinical Chemistry.
Vol. I, (1946)
Williams and Wilkins, Baltimore
73. PFEIFFER, E. F.:
Die Insulinsekretion, Stimulierung und
Hemmung.
Verh. dtsh. Ges. Inn. Med. 76: 32, (1970)
74. PORTE, D. and A. A. PUPO:
Insulin responses to glucose. Evidence for
a two pool system in man.
J. clin. Invest. 48: 2309, (1969)

75. POZEFSKY, T., P. FELIG, J. D. TOBIN, J. S. SOELDNER
and G. F. CAHILL:
Amino acid balance across tissues of the
forearm in postabsorptive man. Effects of
insulin at two dose levels.
J. clin. Invest. 48: 2273, (1969)
76. RAFAELSON, O. J., V. LAURIS and A. E. RENOLD:
Localized intraperitoneal action of insulin
on rat diaphragm and epididymal adipose
tissue in vivo.
Diabetes 14: 19, (1965)
77. RANDLE, P. J. and G. H. SMITH:
Regulation of glucose uptake by muscle.
Effects of insulin, anaerobiosis and cell
poisons on penetration of isolated rat
diaphragms by sugars.
Biochem. J. 70: 501, (1958)
78. RASIO, E. A.:
The displacement of insulin from blood
capillaries.
Diabetologia 5: 416, (1969)
79. RASIO, E. A. and V. CONARD:
Absorption and release of insulin by the
vascular endothelium.
Diabetologia 5: 53, (1969)
80. RASIO, E. A., E. MACK, R. H. EGDAHL and M. G. HERRERA:
Passage of insulin and inulin across vascular
membranes in the dog.
Diabetes 17: 668, (1968)

81. RASIO, E. A., W. MALAISSE, J. R. M. FRANCKSON
and V. CONARD:
Serum insulin during acute muscular
exercise in normal man.
Arch. int. Pharmacodyn. 160: 485, (1966)
82. RASIO, E. A., M. J. WHICHELOW, W. J. H. BUTTERFIELD
and B. H. HICKS:
Insulin fixation and glucose uptake by
forearm tissues in response to infusions
of physiological amounts of insulin in
nondiabetic subjects.
Diabetologia 8: 244, (1972)
83. R-CANDELA, R. and J. L. R-CANDELA:
Possible factor produced during muscular
contraction which influences passage of
glucose.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 110: 803, (1962)
84. REAVEN, G. M. and J. W. FARQUHAR:
Steady state plasma insulin response to
continuous glucose infusion in normal and
diabetic subjects.
Diabetes 18: 273, (1969)
85. REICHARD, G. A., B. ISSEKUTZ, P. KIMBEL, R. PUTNAM,
N. J. HOCHHELLA and S. WEINHOUSE:
Blood glucose metabolism in man during
muscular work.
J. Appl. Physiol. 16: 1001, (1961)
86. REINHEIMER, W., P. C. DAVIDSON and M. J. ALBRINK:
Effect of moderate exercise on plasma glucose,
insulin, and free fatty acids during oral
glucose tolerance test.
J. Lab. clin. Med. 71: 429, (1968)

87. SACKS, J. and J. F. SMITH:
Effects of insulin and activity on the
pentose transport into muscle.
Amer. J. Physiol. 192: 287, (1958)
88. SANDERS, CH. A., G. E. LEVINSON, W. H. ABELMAN and
N. FREINKEL:
Effects of exercise on the peripheral
utilization of glucose in man.
New Engl. J. Med. 271: 220, (1965)
89. SCHALCH, D. S.:
The influence of physical stress and
exercise on growth hormone and insulin
secretion in man.
J. Lab. clin. Med. 69: 256, (1967)
90. SPETH, R. N. and H. J. CHRISTIAN:
Studies on the absorption of insulin from
the gastrointestinal tract of the rabbit.
Diabetes 12: 243, (1963)
91. STADLE, W. C., N. HANGAARD, J. B. MARSH and
A. G. HILLS:
The chemical combination of insulin with
muscle (diaphragm) of normal rat.
Amer. J. med. Sci. 218: 265, (1949)
92. STRANDELL, B.:
Acta med. Scand. 55: (1934)
93. SZABO, A. J., R. J. MAHLER and O. SZABO:
Glucose uptake by the isolated perfused
rat hind limb during rest and exercise.
Horm. Metab. Res. 1: 156, (1969)

94. WERTHEIMER, H. E. and E. HAVIVI:
The in vitro release of a product of
muscular activity which increase the
transport of sugar into diaphragm.
Harefuah 62: 251, (1962)
95. WHICHELOW, M. J., W. J. H. BUTTERFIELD,
M. E. ABRAMS, G. STERKY and C. J. GARRAT:
The effect of mild exercise on glucose
uptake in human forearm tissues in the
fasting state after oral glucose
administration.
Metabolism 17: 84, (1968)
96. YALOW, R. S. and S. A. BERNSON:
Immunoassay of endogenous plasma insulin
in man.
J. clin. Invest. 39: 1157, (1960)
97. ZAMPA, G. A., F. ALTILIA, D. BRACCHETTI,
G. D. GEMINIANI, E. BORGATTI and M. D. ODIFREDDI:
Studies on peripheral glucose metabolism
using the experimental human forearm
preparation.
Diabetologia 3: 35, (1967)
98. ZIERLER, K. L. and D. RABINOWITZ:
Effect of very small concentrations of
insulin on forearm metabolism. Persistence
of its action on potassium and FFA, without
its effect on glucose.
J. clin. Invest. 43: 950, (1964)
99. ZIERLER, K. L.:
Theory of the use of arteriovenous
concentration differences for measuring
metabolism in steady and non-steady states.
J. clin. Invest. 40: 2111, (1961)

Ich, Karl-Heinz Gmeiner, wurde am 13. Aug. 1947 als zweiter Sohn meiner Eltern Karl Gmeiner und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Körbl, in Weiden/Opf. geboren.

Grundschule und naturwissenschaftliches Gymnasium besuchte ich in Weiden/Opf., unserem Wohnort, wo ich im Sommer 1966 das Abitur ablegte.

Mein gesamtes medizinisches Studium absolvierte ich an der Universität München. Im Herbst 1967 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Frühjahr 1969 die ärztliche Vorprüfung. Nach insgesamt 11 Studiensemestern legte ich im Frühjahr 1972 die ärztliche Prüfung ab.

Zur Zeit leiste ich meine Medizinalassistentenzeit ab.

